THESE DE DOCTORAT D'ETAT

ES SCIENCES PHYSIQUES

Présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Bernard GAUX

pour obtenir

le grade de DOCTEUR ES SCIENCES

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'HETEROCYCLES SYNTHETISES A PARTIR D'ACIDES AMINES ET DE COMPOSES AROMATIQUES IODES

Soutenue le 5 Juin 1973 devant la Commission d'Examen

MM. G. CHAMPETIER — Président

JJ. BASSELIER
L. DENIVELLE
P. LE HENAFF
— Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549212_0007

UNIV.
LEIDEN
NBL.

THESE DE DOCTORAT D'ETAT

ES SCIENCES PHYSIQUES

Présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Bernard GAUX

pour obtenir

le grade de DOCTEUR ES SCIENCES

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'HETEROCYCLES SYNTHETISES A PARTIR D'ACIDES AMINES ET DE COMPOSES AROMATIQUES IODES

Soutenue le 5 Juin 1973 devant la Commission d'Examen

MM. G. CHAMPETIER — Président

JJ. BASSELIER
L. DENIVELLE
P. LE HENAFF
— Examinateurs

A MA FEMME,

A MON FILS,

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Textile et Tinctoriale du Conservatoire National des Arts et Métiers, sous la direction de Monsieur le Professeur DENIVELLE.

Je désire exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur DENIVELLE qui, aprés m'avoir accueilli dans son laboratoire, a accepté de diriger cette recherche.

Je remercie Monsieur Ph. LE HENAFF, Maître de Conférences, qui, aprés avoir contribué à ma formation d'ingénieur-chimiste, n'a cessé de manifester de l'intérêt pour ce travail.

Que Monsieur le Professeur CHAMPETIER, membre de l'Institut, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury de cette thèse, trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur BASSELIER qui a accepté de juger ce travail.

Je ne saurais oublier mon frère, le Docteur J.C. GAUX , Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris-Ouest, qui a participé activement à cette recherche en définissant les objectifs biologiques à atteindre.

Je remercie Monsieur le Professeur Agrégé F. HEITZ de s'être intéressé à cette recherche et d'avoir bien voulu accepter de tester l'activité des composés nouveaux.

Mes remerciements vont également à la Direction des Laboratoires EGIC-METABIO, en la personne du Docteur P. BAETZ, pour l'aide matérielle qui m'a permis de mener ce travail à son terme.

Je remercie Monsieur Y. LE GUEN,Docteur de l'Université, pour sa contribution aux recherches bibliographiques.

Je ne saurais oublier mes camarades de laboratoire qui m'ont manifesté solidarité et sympathie.En particulier, je remercie Monsieur J. PAILLER, Docteur es Sciences et Monsieur D. PERREAUT, qui se sont chargés de la correction des épreuves.

Je remercie Madame A. ROGER et Mademoiselle A.FALGUIERES pour la réalisation des microanalyses,ainsi que Monsieur A. GUY pour l'enregistrement des spectres de R.M.N.

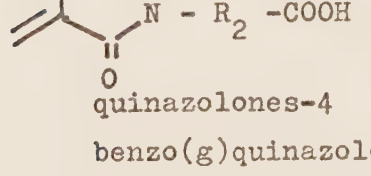
INTRODUCTION

Parmi les nombreux composés dont l'application biologique et thérapeutique s'est révélée intéressante,un groupe important est constitué par les dérivés d'acides aminés dont la parenté de structure avec des substances naturelles actives explique sans doute l'intérêt.Nous avons,pour notre part,orienté nos travaux vers l'obtention de nouveaux composés dont un atome d'azote,ayant pour origine un acide aminé,est incorporé dans un cycle iodé, en espérant préparer ainsi des produits à application thérapeutique.En particulier les dérivés iodés possédant une fonction chimique solubilisante peuvent être utilisés,sous forme de sels en solution aqueuse,comme agents de contraste en radiographie.

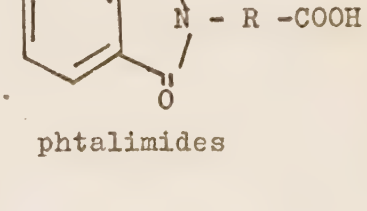
Nous avons tout d'abord appliqué les principaux procédés d'iodation à des composés aromatiques simples et obtenu des produits déjà connus qui ont été utilisés par la suite comme matières premières.Nous avons ensuite préparé,par adaptation de certaines de ces techniques,des composés iodés non-encore décrits. C'est ainsi que la méthode d'iodation par l'iode en présence d'oléum,appliquée à l'anhydride trimellitique conduit,suivant la température de travail,soit à l'anhydride triiodo-3,4,6 phtalique , soit à l'anhydride tétraiodophtalique.Le procédé d'iodation par l'iode en milieu alcalin,appliqué à l'acide amino-3 naphtoïque-2 donne l'acide amino-3 iodo-4 naphtoïque-2,avec de bons rendements, mais sans qu'il soit possible de mettre en évidence d'autres dérivés polyiodés.Enfin,le procédé d'iodation à l'aide du chlorure d'iode appliqué à l'acide amino-2 nicotinique fournit essentiellement l'acide amino-2 iodo-5 nicotinique .

Nous avons ensuite noté que de nombreux dérivés polyiodés peuvent être déiodés partiellement et sélectivement par l'hydrure de lithium-aluminium,agissant en solution éthérée anhydre,et que l'on obtient des composés qui ne sont généralement pas décrits. Nos résultats semblent établir que l'atome d'iode le plus compressé stériquement a tendance à être éliminé avec une plus grande facilité.Nous avons pu ainsi obtenir à partir d'acides aromatiques n fois iodés les alcools (n-1) et (n-2) fois iodés .De même,une méthode de préparation simple et rapide du diiodo-2,4 phénol a pu être mise au point, à partir du triiodo-2,4,6 phénol qui est un composé facilement accessible.Dans tous les cas,le site de déiodation a été déterminé par une étude de Résonance Magnétique Nucléaire(RMN).

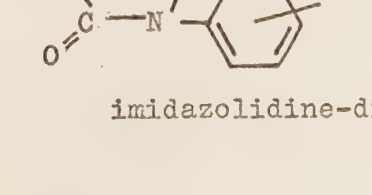
Dans la seconde partie de ce travail nous avons cherché à préparer, à partir d'acides aminés et de composés iodés convenables, différents cycles azotés.Nous avons ainsi été amené à préciser les conditions de synthèse de quinazolones-4, benzo(g) quinazolones-4 pyrido(2,3-e) pyrimidinones-4 , phtalimides N-substitués , imidazolidine-diones-2,4 et dibenzo(c,h) diazécines-1,6, et à étudier leurs propriétés spectrales Infra-rouge et de RMN .



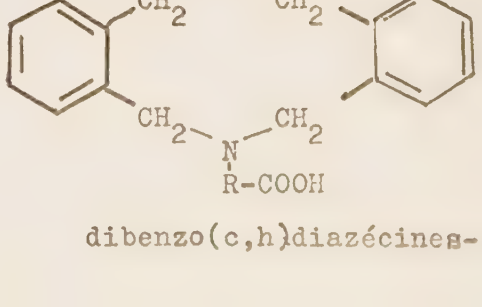
quinazolones-4
benzo(g)quinazolones-4
pyrido(2,3-e) pyrimidinones-4



phtalimides



imidazolidine-diones-2,4



dibenzo(c,h)diazécines-1,6

C'est ainsi que nous avons étudié la réactivité,au sein d'un solvant aprotique dipolaire,le DMF ,de benzoxazinones-3,1,4 , naphtoxazinones-3,1,4 et pyridoxazinones-3,1,4 , iodées ou non , vis à vis des acides aminés. Il est apparu que les acides aminés réagissant au sein du DMF sur les oxazinones choisies , conduisaient directement et rapidement aux alkyl-2 (carboxy-R)-3 quinazolones-4 , alkyl-2 (carboxy-R)-3 benzo(g) quinazolones-4 et alkyl-2 (carboxy-R)-3 pyrido(2,3-e) pyrimidinones-4 .

Une étude plus approfondie de la réactivité,réalisée à partir de la diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 et de la diiodo-6,8 éthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 , a montré l'influence prépondérante du facteur stérique, tant au niveau du groupe alkyle de la benzoxazinone,qu'au niveau du carbone porteur de la fonction amino de l'acide aminé.

De même,la sensibilité à l'hydrolyse et à la désacétylation a été observée.

La comparaison de la réaction de formation des quinazolones avec la réaction de formation des phtalimides à partir des amino-acides et de l'anhydride tétraiodophtalique,montre que ce dernier réactif n'est pratiquement pas sensible à l'encombrement stérique de l'acide aminé , contrairement aux benzoxazinones.Les phtalimides dérivés d'amino-acides peuvent d'ailleurs s'obtenir indifféremment en milieu aqueux alcalin ou en milieu de DMF .

Puis nous avons synthétisé une série d'alkyl-5 aryl-3 imidazolidine-diones-2,4 obtenues par deshydratation cyclisante d'urées asymétriques formées par action d'un isocyanate iodé sur un amino-acide.

Enfin,nous avons constaté que les bis(halogénométhyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène et les bis(halogénométhyl)-1,2 diiodo-4,6 benzène , réagissent en milieu de DMF ,sur les acides aminés , pour donner les hexahydro-5,6,7,12,13,14 bis(carboxy-R)-6,13 dibenzo(c,h) diazécine-1,6 .

L'ensemble de nos résultats montre que la réactivité des composés iodés est,comme l'on pouvait s'y attendre,fortement influencée par l'encombrement stérique des atomes d'iode au voisinage des groupes entrant en réaction;la modification de basicité de ces réactifs iodés explique également certaines différences de comportement.Malgré ces difficultés,on peut souvent trouver des méthodes permettant d'atteindre les composés cherchés. L'interprétation des spectres IR et de RMN reflète également l'influence des atomes d'iode présents et rend de grands services dans l'identification des isomères formés.

Ce travail précise les meilleures conditions d'utilisation des méthodes de déiodation partielle et sélective par l'hydrure de lithium-aluminium et contribue à la connaissance de cycles iodés dont certains sont encore peu étudiés.

CHAPITRE I

Ce chapitre précise les meilleures conditions d'emploi des méthodes d'iodation et définit l'utilisation de l'hydrure de lithium-aluminium comme agent de déiodation partiel et sélectif.

A - IODATION DES COMPOSES AROMATIQUES

1) - LES METHODES D'IODATION

2) - APPLICATION DES DIVERS PROCEDES D'IODATION

3) - SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES IODES

B - DEIODATION SELECTIVE DES COMPOSES POLYIODES PAR ACTION DE $LiAlH_4$

1) - MECANISME DE LA DEIODATION PAR $LiAlH_4$

2) - EXPOSE DE NOS RECHERCHES

3) - METHODE DE DETERMINATION DU SITE DE DEIODATION

4) - ACTION DE $LiALH_4$ SUR DIVERS COMPOSES POLYIODES

A - IODATION DES COMPOSES AROMATIQUES

1 - LES METHODES D'IODATION

Les méthodes de chloration et de bromation présentent entre elles de grandes ressemblances et sont pour la plupart identiques; mais les procédés employés pour introduire un ou plusieurs atomes d'iode dans les composés organiques aromatiques se distinguent nettement de ces méthodes.C'est la faible réactivité chimique de l'iode par rapport à celle du chlore ou du brome qui est la cause de cette différence.On sait que la réactivité des halogènes suit la séquence : $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$ et, sur de nombreux composés, l'iode n'est pas assez réactif. L'iodation est facilitée par la présence,dans le composé à ioder, de groupes électro-donneu principalement des groupes OH(phénol) et NH_2(amine).C'est pourquoi les phénols et les amines sont des substrats de choix pour réaliser cette réaction .

De nombreuses techniques d'iodation des composés aromatiques sont depuis longtemps décrites dans la littérature.Elles utilisent comme agent iodant soit l'iode (I_2) soit des composés iodés actifs.

a - Iodation par l'iode I_2

Dés 1848 , l'aniline était iodée en para iodoaniline par introduction d'iode dans l'aniline (1).La diiodo-3,5 paratoluidine a été obtenue en additionnant,dans une solution aqueuse de chlorhydrate de paratoluidine,un mélange solide de cristaux d'iode et de carbonate de calcium (2).Une méthode plus générale consiste à couler une solution aqueuse d'iode solubilisé par l'iodure de potassium,dans la solution alcaline des phénols.Les bases utilisées sont la soude,la potasse,le carbonate et le bicarbonate de sodium, le carbonate de magnésium. Ce procédé a été étendu à certains

hétérocycles;par exemple le pyrrole conduit au tétraiodopyrrole (3 et l'imidazole donne le triiodoimidazole (4).L'iode peut aussi être dissous dans une solution aqueuse de potasse et versé dans la solution aqueuse potassique du phénol (5) . L' iodation en présence de morpholine a été proposé plus récemment (6).

Mais des agents oxydants ont été également associés à l'iode. C'est ainsi que le mésitylène donne le monoiodomésitylène par action de l'iode dissous dans l'acide acétique contenant de l'acide iodique (7).De même,le durène aboutit au monoiododurène par action de l'iode en milieu acétique contenant de l'acide periodique (8). Le thiophène (9) et les aldéhydes pyrroliques (10) sont iodés en utilisant l'iode en présence d'oxyde de mercure.Enfin l'anhydride phtalique est transformé en anhydride tétraiodophtalique par action de l'iode en présence d'oléum (11 - 12 - 13).Dans ces conditions,l'acide benzoique donne l'hexaiodobenzène.

Dans le cas de l'iodation par I_2 on admet que l'acide iodhydrique formé empêche la réaction d'iodation en deshalogénant le dérivé iodé formé,par la réaction inverse .

$$R\text{-}H \quad + \quad I_2 \rightleftharpoons R\text{-}I \quad + \quad HI$$

C'est pourquoi on utilise des substances qui fixent HI (bases) ou bien l'oxydent à l'état d'iode qui rentre en réaction.

b - Iodation par des composés iodés actifs

Des dérivés minéraux iodés actifs sont retenus comme agents d'iodation. Le chlorure d'iode (ICl) est le plus utilisé soit dans l'acide acétique cristallisable,soit dans l'acide chlorhydrique plus ou moins dilué.Ce procédé est fréquemment choisi pour ioder les amines (14). Le sulfure d'iode (S_2I_2)

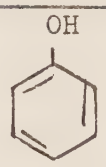
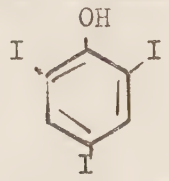
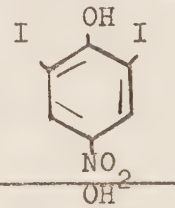
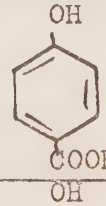
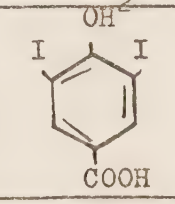
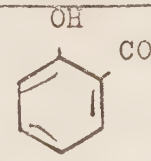
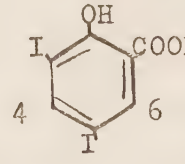
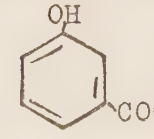
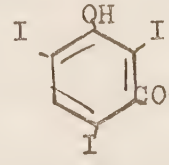
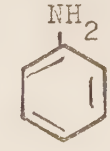
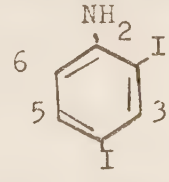
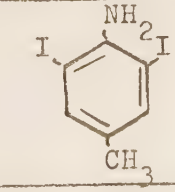
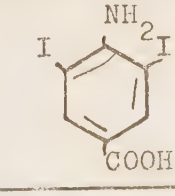
en présence d'acide nitrique permet de réaliser la monoiodation du métaxylène.Un mélange iodure-iodate en solution aqueuse réalise l'iodation des phénols et naphtols en milieu acétique.L'addition d'acide sulfurique permet la libération de l'iode (15). Enfin l'iodure de potassium réagit sur les sels de diazonium en donnant le dérivé iodé aprés élimination d'azote.

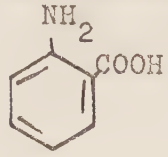
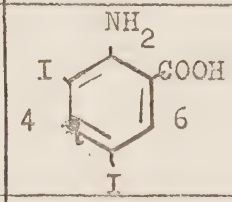
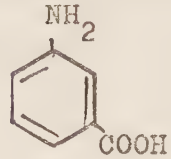
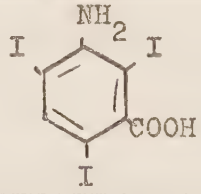
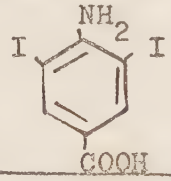
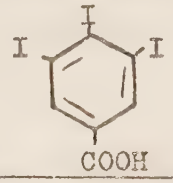
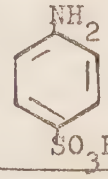
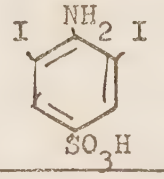
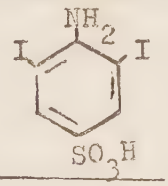
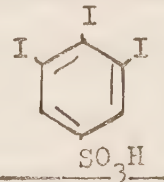
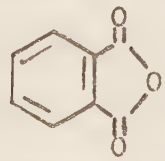
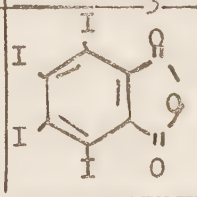
2 - APPLICATION DES DIVERS PROCEDES D'IODATION

Nous avons iodé un certain nombre de composés aromatiques simples,principalement des phénols,des amines,des acides et des anhydrides d'acides et obtenu les dérivés iodés correspondants déjà décrits.

Pour chaque produit,nous avons ensuite déterminé par RMN , le déplacement chimique des atomes d'hydrogène aromatiques.Les mesures de RMN sont effectuées le plus souvent dans le DMSO-D_6 , parfois dans l'acide trifluoroacétique.Les substances de références internes sont le D.S.S (diméthyl-4,4 sila-4 pentane sulfonate de sodium) ou le TMS (tétraméthylsilane).Ce travail est à l'origine d'un tableau classant les différents atomes aromatiques d'hydrogène en fonction des atomes ou groupes d'atomes qui les encadrent, et du déplacement chimique correspondant.L'usage d'un tel tableau contribuera,par la suite, à permettre l'identification du site d'iodation ou de déiodation des nouveaux dérivés iodés.(tableau I)

TABLEAU I

Produits de départ	Conditions de iodation	Produits obtenus	F °C	Rdt %	δ ppm
	$\xrightarrow[Na_2CO_3 + H_2O]{I_2 + KI}$		156	95	8,10 DMSO
	$\xrightarrow[CH_3COOH]{ICl}$		155	97	8,24 DMSO
	$\xrightarrow[CH_3COOH]{ICl}$		279	96	8,32 DMSO
	$\xrightarrow[CH_3COOH]{ICl}$		235	90	H_4 7,8 H_6 7,9 DMSO
	$\xrightarrow[CH_3COOH]{ICl}$		214	44	8,23 acéton
	$\xrightarrow[HCl]{ICl}$		95	90	H_3 7,6 H_5 7,2 H_6 6,5 DMSO
	$\xrightarrow[CaCO_3+H_2O]{I_2}$		125	75	7,62 CF_3CO
	$\xrightarrow[HCl\ dilué]{ICl}$		350	93	8,25 DMSO

Produits de départ	Conditions de iodation	produits obtenus	F°C	Rdt %	δ ppm
	ICl → HCl dilué		242	80	H_4 et H_6 7,98 DMSO
	ICl → CH_3COOH		198	70	8,04
	Diazotation → K I		290	70	8,25 DMSO
	ICl → HCl			60	8,20 DMSO
	diazotation → KI			40	8,25 DMSO
	I_2 → oléum		325	70	-

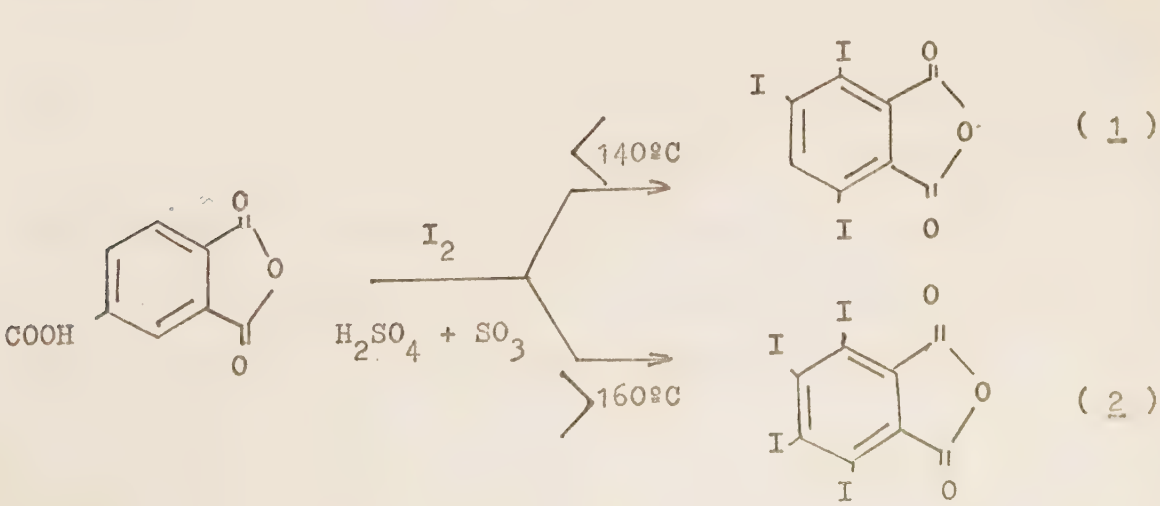
3 - SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES IODES ET DETERMINATION DU SITE D'IODATION

Aprés les préparations de dérivés iodés dèjà connus,nous avons entrepris d'ioder des composés aromatiques dont les dérivés mono ou polyiodés n'ont pas encore été décrits,tels l'anhydride trimellitique,l'acide amino-2 nicotinique et l'acide amino-3 naphtoïque-2.

a - Iodation de l'anhydride trimellitique

Ayant constaté que le procédé d'iodation à l'aide du chlorure d'iode,en milieu d' HCl dilué ou concentré, s'avère inefficace , nous avons appliqué à l'anhydride trimellitique le procédé à l'oléum,en utilisant des cristaux d'iode et de l'oléum à 20 %.

Des essais où nous avons fait varier la quantité et la proportion de réactifs,les temps de contacts et les températures de travail montrent que la réaction d'iodation évolue différemment en fonction de la température retenue.Si celle-ci ne dépasse pas 130/140 ºC,on obtient l'anhydride triiodo-3,4,6 phtalique. Par contre,si elle se situe au-dessus de 160ºC,on obtient un mélange constitué principalement par de l'anhydride tétraiodophtalique



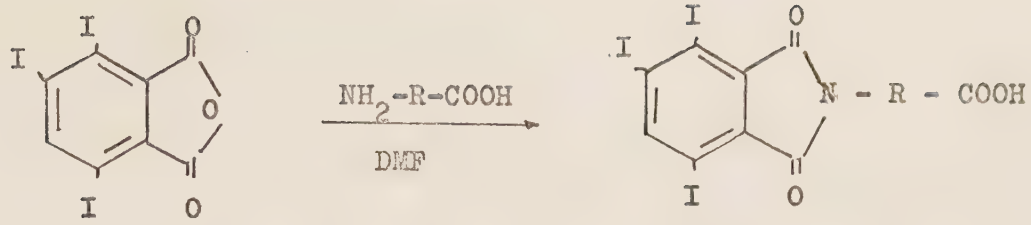
(1)

(2)

Ces deux dérivés iodés peuvent être isolés facilement car ils cristallisent spontanément au sein du milieu réactionnel , aprés abandon de 24 heures;toutefois les rendements sont généralement trés faibles.

La formation d'anhydride triiodo-3,4,6 phtalique correspond à une décarboxylation au niveau du carbone 4 de l'anhydride trimellitique.Cette décarboxylation est à rapprocher de celle de l'acide benzoïque qui lors de l'iodation par la méthode de JUVALTA (I_2 + oléum à 54 %)est transformé en hexaiodobenzène.

L'identification de l'anhydride triiodo-3,4,6 phtalique se base sur les bons résultats de la microanalyse organique élémentaire.D'autre part,un dosage acidimétrique en milieu dioxanne-eau ne montre que la présence des deux fonctions acides formées par ouverture du cycle anhydride.De même,le spectre IR ne montre pas la bande caractéristique du groupe $CO_{(COOH)}$ dans la région 1730 - 1650 cm^{-1}.Cependant on distingue nettement 3 bandes à 1820 - 1770 - 1740 cm^{-1} attribuables à la fonction anhydride. Toutefois,en RMN , nous n'avons pas pu distinguer nettement le pic attribuable au proton H_5 ;un pic de faible intensité à 8,20 ppm (DMSO) a été observé.Cette anomalie apparente aurait laissé supposér que le composé obtenu est substitué sur C_5 ,soit par un atome d'iode , soit par le groupe -COOH , hypothèse en contradiction avec les renseignements fournis par la microanalyse et le spectre IR.Afin de lever cette incertitude et de confirmer nettement la structure d'anhydride triiodo-3,4,6 phtalique proposée , nous avons préparé quelques phtalimides N-substitués par action d'acides aminés ou d'amine aromatique sur le composé étudié.



(3 à 6)

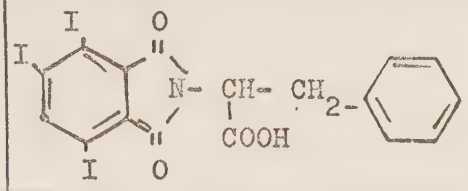
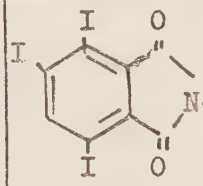
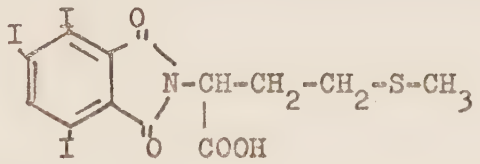
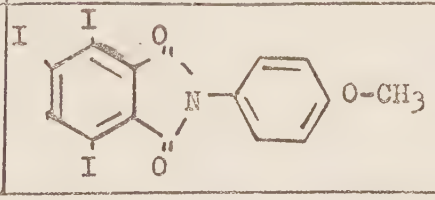
La microanalyse des phtalimides N-substitués obtenus correspond bien à la structure proposée pour le composé de départ. D'autre part,tous les spectres de RMN présentent trés nettement, cette fois,le pic H_5 à 8,5 ppm environ.Enfin les dosages acidimétriques montrent,pour les phtalimides dérivés d'acides aminés,la présence d'un seul groupe carboxyle , ainsi que son absence pour le phtalimide dérivé de la p-anisidine. (tableau II)

Pour identifier l'anhydride tétraiodophtalique formé lorsque la température du milieu réactionnel est supérieure à 160ºC , nous nous sommes basé,d'une part sur la microanalyse élémentaire , d'autre part sur l'interprétation du spectre IR qui présente bien toutes les bandes caractéristiques de l'anhydride tétra-iodophtalique,en particulier les bandes à 1850 - 1810 -1780 - 1750 cm^{-1} ,attribuables à la structure anhydride.

Enfin il faut signaler que la solution d'acide sulfurique - oléum , aprés réaction et dilution à l'eau, abandonne des cristaux constitués vraisemblablement par un mélange de composés mono et diiodés.Il n'y a pas iodation lorsqu'on opère aux environs de 100ºC

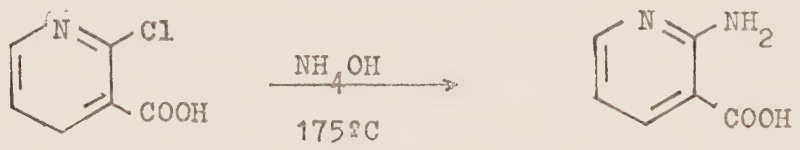
En résumé,il ne nous a pas été possible de former,par cette voie, l'anhydride triiodomellitique,car une décarboxylation se produit simultanément à la triiodation du composé,décarboxylation suivie d'une iodation sur le site ainsi libéré.

TABLEAU II

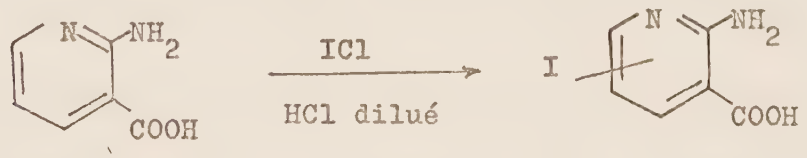
N°	FORMULES	F°C	RMN (DMSO) H_5	RMN (DMSO) autres protons		IR ν CO cm⁻¹
3		246	8,50 s	5 Ar-H C-H CH_2	7,03 5,03 3,45	1770 1710
4		208	8,42 s	$(CH_2)_3$	3,55 2,82 2,20	1770 1700
5		130	8,52 s	C-H $(CH_2)_2$ S $-CH_3$	4,90 2,53 2,09	1770 1700
6		287	8,50 s	Ar-H(4) O-CH_3	7,05 3,75	1750 1700

b - Iodation de l'acide amino-2 nicotinique

L'acide amino-2 nicotinique a été préparé par action de l'ammoniaque concentrée sur l'acide chloro-2 nicotinique,en autoclave à 175ºC (16).

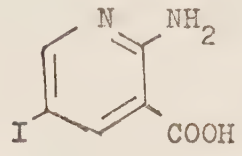


Pour ioder l'acide amino-2 nicotinique,nous avons retenu la méthode au chlorure d'iode.Les différents essais d'iodation conduits avec des quantités de chlorure d'iode nécessaires pour obtenir les dérivés polyiodés n'ont ,en fait,abouti qu'au dérivé monoiodé.



La structure de ce dérivé monoiodé a été précisée par une étude de RMN. Dans le DMSO-D_6 , le spectre de RMN montre deux doublets,l'un à 8,29 ppm, l'autre à 8,39 ppm,la constante de couplage J_4 étant de 2 Hz.On peut en déduire que les deux atomes d'hydrogène du noyau aromatique sont en position méta l'un par rapport à l'autre.Le site d'iodation est donc le carbone 5 ,ce qui est en accord avec le fait que C_5 est activé par la présence du groupe amino. On peut attribuer le doublet à 8,29 ppm à H_6 , par analogie avec le H_6 de l'aminopyridine qui apparait à 8,09 ppm, le doublet correspondant à H_4 est ainsi situé à 8,39 ppm.

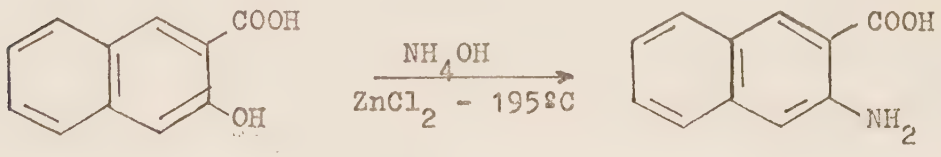
En conclusion,la seule structure compatible avec ces arguments correspond à celle de l'acide amino-2 iodo-5 nicotinique.



acide amino-2 iodo-5 nicotinique (7)

c - Iodation de l'acide amino-3 naphtoïque-2

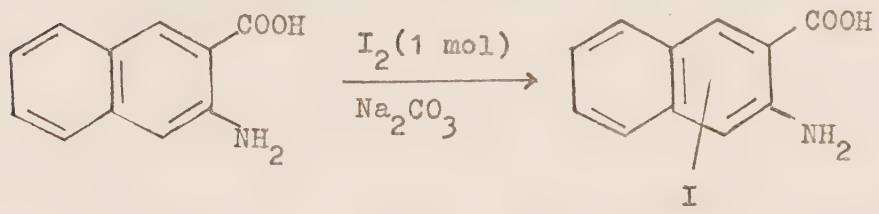
L'acide amino-3 naphtoïque-2 a été préparé par action de l'ammoniaque concentrée sur l'acide hydroxy-3 naphtoïque-2,en présence de chlorure de zinc.On opère en autoclave à 195ºC (17).



Nous avons tout d'abord essayé de préparer les dérivés mono ou polyiodés par action du chlorure d'iode en milieu acétique sur l'acide amino-3 naphtoïque.On obtient un composé noir dont l'analyse élémentaire indique une teneur en iode inférieure à un atome d'iode par mole d'acide amino-3 naphtoïque-2. De même,des essais d'iodation par l'iode en présence d'oléum à 20 % conduisent à des cristaux noirs dont l'analyse révèle,pour le dérivé monoiodé théorique,un défaut d'iode.

C'est finalement la technique d'iodation par l'iode en présence de carbonate de sodium et utilisant une mole d'iode par mole d'acide amino-3 naphtoïque-2,qui conduit à un dérivé monoiodé pur.Si l'on augmente la quantité d'iode on obtient à nouveau des cristaux noirs dont la teneur en iode ne correspond pas

à un atome d'iode par molécule;dans ces essais,l'analyse des différents composés obtenus ne donne pas des chiffres constants pour la teneur en iode et il semble que l'on se trouve en présence d'un mélange de produits de dégradation et de produits iodés.



Par une étude comparative de RMN des spectres du produit de départ et du produit final,nous avons pu déterminer la structure du dérivé monoiodé.A cause de la faible solubilité de l'acide amino-3 monoiodonaphtoïque-2 dans les solvants deutériés à notre disposition,nous avons choisi de faire les mesures de déplacements chimiques dans le dioxanne pour spectroscopie qui ne présente qu'un singulet à 3,70 ppm .Le spectre de RMN(dioxanne) de l'acide amino-3 naphtoïque-2 présente les caractéristiques suivantes :

$H_{5,6,7,8}$: un massif étalé de 7,0 à 7,9 ppm

NH_2 + COOH : un massif étalé de 6,65 à 7 ppm

H_4 : un singulet à 7,03ppm

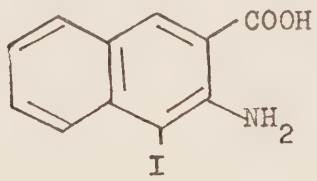
H_1 : un singulet à 8,60 ppm

Le spectre de l'acide amino-3 monoiodo-naphtoïque-2(dioxanne) montre l'absence du singulet à 7,03 ppm,la position des autres atomes d'hydrogène étant pratiquement inchangée. La disparition du singulet à 7,03 ppm implique donc une iodation sur C_4 ;ce résultat est en accord avec la théorie des effets orienteurs des substituants puisque la présence du groupe amino contribue à activer le sommet 4 , le sommet 1 étant, au contraire, désactivé par le voisinage du groupe carboxyle.

Enfin le spectre IR(KBr) montre bien la présence dû groupe amino et du groupe carboxyle,ce qui exclue , du moins à l'état solide ,la structure d'ion double (NH_3^+/COO^-).

NH_2	3370 - 3470 cm^{-1} (un doublet)
OH (acide)	3050 cm^{-1}
CO	1670 cm^{-1}

L'ensemble de ces arguments permettent d'attribuer au composé la structure de l'acide amino-3 iodo-4 naphtoïque-2



acide amino-3 iodo-4 naphtoïque-2 (8)

B - DEIODATION SELECTIVE DES COMPOSES POLYIODES PAR ACTION DE $LiAlH_4$

1 - MECANISME DE LA DEIODATION PAR $LiAlH_4$

L'hydrure de lithium-aluminium($LiAlH_4$) a été préconisé dés 1946 par FINHOLT , NYSTROM , BROWN et SCHLESINGER (18 - 19) pour réduire de nombreuses fonctions chimiques.Ces auteurs avaient déjà observé que certains composés halogénés fournissent,sous son action,les hydrocarbures correspondants.C'est ainsi que le chlorure de benzyle ou le p-bromotoluène sont réduits en toluéne (20 - 21).

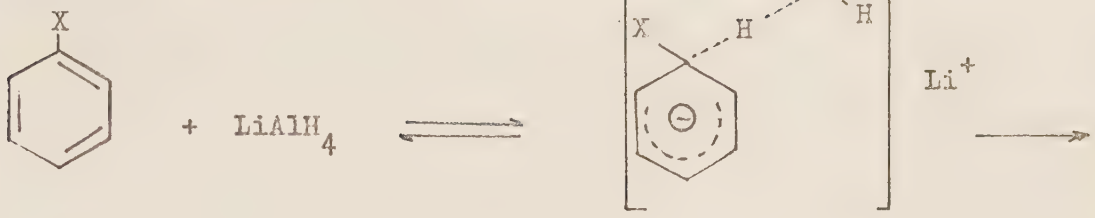
Mais une étude plus approfondie de la deshalogénation sous l'action de $LiAlH_4$ n' a été entreprise qu'assez récemment;en particulier, BROWN et coll. (22) ont étudié la cinétique de cette réaction.Leurs résultats indiquent que la vitesse de deshalogénation varie en fonction de la nature de l'halogène,d'aprés la séquence : $I > Br > Cl > F$ .D'autre part,il apparait que les substituants électro-donneurs diminuent la vitesse de deshalogénation alors que les substituants électro-attracteurs accroissent cette vitesse.Enfin,il semble que la présence d'un substituant volumineux en ortho de l'halogène soit favorable au départ de ce dernier.

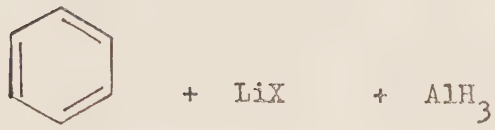
L'équation stoechiométrique montre que l'élimination de l'atome d'halogène nécessite la présence de deux molécules d'hydrure:

$$Ar\text{-}I + 2\ LiAlH_4 \longrightarrow Ar\text{-}H + LiAl_2H_7 + LiI$$

Pour cette substitution nucléophile,il a été proposé deux mécanismes,chacun rendant compte de la formation de $LiAl_2H_7$ ainsi que du dérivé réduit.

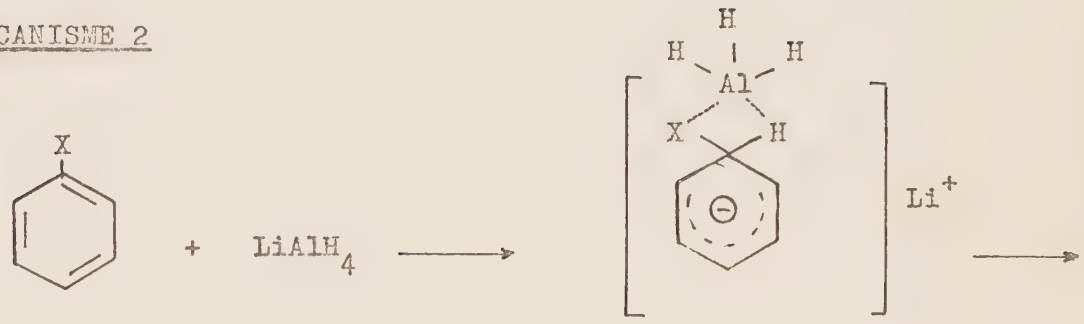
MECANISME 1

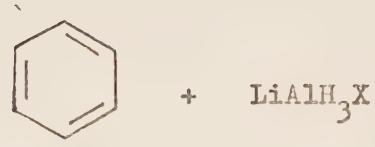




$LiAlH_4 + AlH_3 \longrightarrow LiAl_2H_7$

MECANISME 2





$LiAlH_4 + LiAlH_3X \longrightarrow LiAl_2H_7 + LiX$

2 - EXPOSE DE NOS RECHERCHES

En cherchant à préparer des alcools aromatiques polyiodés par action de $LiAlH_4$ sur des acides aromatiques iodés ,nos premières observations ont montré que la réduction de la fonction carboxyle en alcool s'accompagnait généralement d'une déiodation partielle.Une telle déiodation avait déjà été notée au cours de la réduction d'hydrazones aromatiques iodées par $liAlH_4$ (23).

Nous nous sommes donc attaché à préciser les conditions opératoires telles qu'il soit possible d'obtenir un produit bien défini à partir d'un composé polyiodé.C'est ainsi que nous avons examiné l'action de $LiAlH_4$ en milieu d'éther anhydre sur les composés iodés suivants :

tétraiodés : anhydride tétraiodophtalique

triiodés : triiodo-2,4,6 phénol
Acide hydroxy-3 triiodo-2,4,6 benzoïque
Acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque
Acide triiodo-3,4,5 benzoique

diiodés : Acide diiodo-3,5 anthranilique
Acide diiodo-3,5 salicylique
Acide amino-4 diiodo-3,5 benzoïque
Acide méthoxy-4 diiodo-3,5 benzoïque

Le tableau III donne la structure des composés obtenus en précisant dans chaque cas la quantité de $LiAlH_4$ employé.La méthode de détermination du site de déiodation sera examinée dans le paragraphe suivant.

L'examen de nos premiers résultats laisse penser que le facteur stérique joue un rôle important,l'atome d'iode le plus comprimé par les groupes adjacents étant toujours celui qui est éliminé.Cette constatation rejoint les observations faites par BROWN qui a noté également une certaine influence de la compression stérique sur la vitesse de deshalogénation.

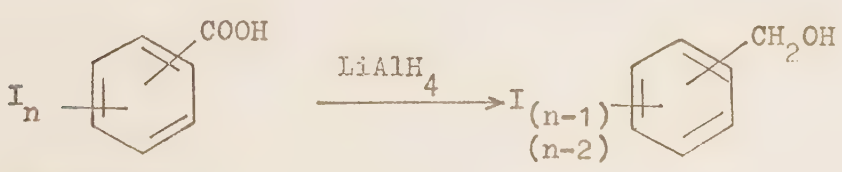
L'équation stoechiométrique de la réduction de la fonction acide en alcool montre qu'il faut 0,75 mole de $LiAlH_4$ par mole d'acide initial.

$$4\ R\text{-}COOH + 3\ LiAlH_4 \longrightarrow 4\ H_2 + Li_2O + Al_2O_3 + (R\text{-}CH_2\text{-}O)_4Al$$

$$\xrightarrow{H_2O} LiOH + Al(OH)_3 + 4\ R\text{-}CH_2OH$$

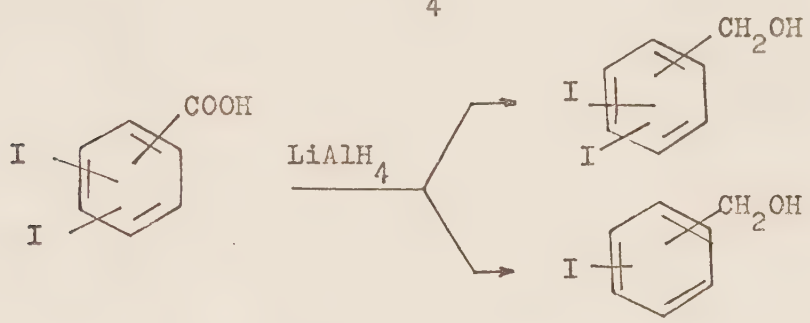
En considérant cette équation ainsi que celle de la deshalogénation il faut théoriquement,pour réaliser une monodéiodation ainsi qu'une réduction de la fonction acide, 2,75 moles de $LiAlH_4$ par mole de composé à réduire.Cependant,dans la plupart de nos essais l'usage de 2 moles de $LiAlH_4$ par mole de produit initial suffit pour obtenir l'alcool monodéiodé.Il faut donc admettre que l'espèce $LiAl_2H_7$ participe à la réduction , d'une manière beaucoup moins rapide,il est vrai,ainsi que l'a déjà signalé BROWN .

Dans le cas des dérivés tétra et triiodés,il ne nous a pas été possible d'isoler les alcools non-déiodés, seuls les alcools (n-1) ou (n-2) fois iodés ont été obtenus . On peut penser que la contrainte stérique sur l'atome d'iode le plus encombré augmente sa vitesse de départ et la rend sensiblement identique à la vitesse de réduction de la fonction alcool.



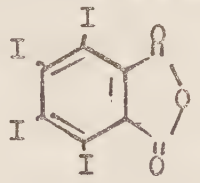
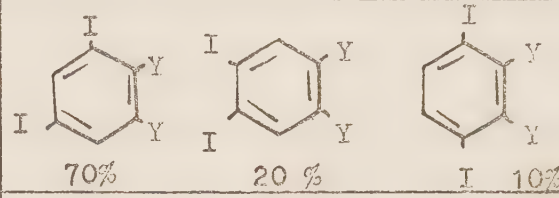
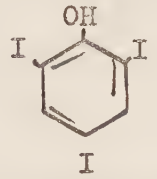
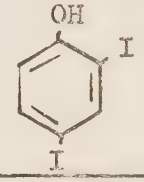
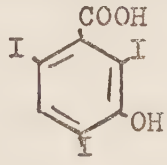
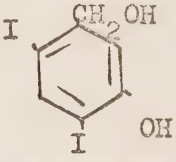
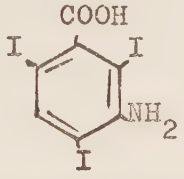
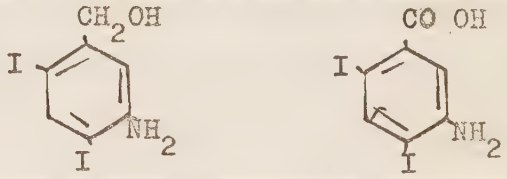
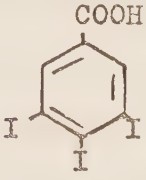
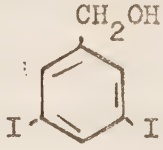
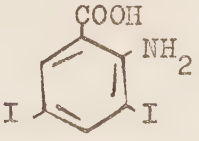
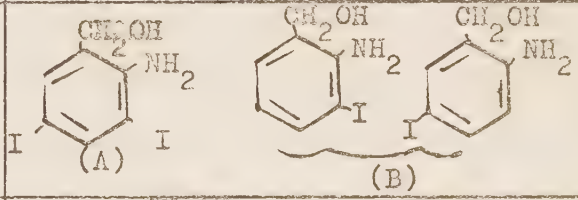
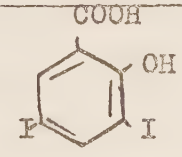
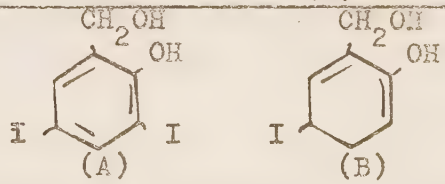
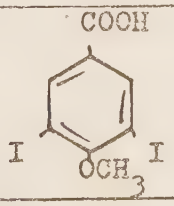
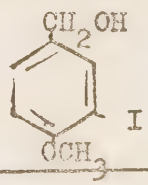
n = 3 , 4

Au contraire,dans le cas des dérivés diiodés,moins encombrés, la vitesse de réduction de l'acide est généralement plus rapide que la vitesse de déiodation puisqu'il est possible d'isoler , en fonction de conditions opératoires convenables,soit les alcools non-déiodés , soit les alcools monodéiodés . On peut expliquer cette différence de réactivité par le fait que la formation trés rapide de l'intermédiaire $(R\text{-}CH_2\text{-}O)_4AlLi$,trés peu soluble dans l'éther,soustrait en partie ce composé à l'action ultérieure du réactif $LiAlH_4$.



Enfin il faut signaler le comportement particulier de l'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque qui,par action de 2 moles de $LiAlH_4$ par mole d'acide initial est transformé en un mélange d'alcool diiodé et d'acide diiodé.Dans ce cas,il faut admettre que la vitesse de déiodation du premier atome d'iode est supérieure à la vitesse de réduction de la fonction acide.Mais on note qu'il n'a pas été possible de continuer la déiodation,même en utilisant un fort excés de $LiAlH_4$ ou en faisant réagir de nouveau $LiAlH_4$ sur l'alcool diiodé préalablement isolé.

TABLEAU III

N°	Produits de départ	moles $LiAlH_4$	Répartition des produits	Rdt %
		3 à 5	 70% 20 % 10%	85
		2		71
		2		65
		2 (A+B) 3 (A)		A+B 52 % 20% A
		2		28 %
		2 (A) 5 (B)	 (A) (B)	54% (A) 53% (B)
		2 (A) 5 (B)	 (A) (B)	61% (A) 53% (B)
		2		89 %

Y = $-CH_2OH$

3 - METHODE DE DETERMINATION DU SITE DE DEIODATION

Le site de déiodation a été précisé par une étude de RMN. En effet,dans de nombreux cas,on peut attribuer pour les atomes d'hydrogène aromatiques la position du signal correspondant sans ambiguïté,soit parce que les protons considérés sont équivalents, soit parce que le proton est unique dans le noyau, soit enfin, par l'étude de la constante de couplage J si les atomes d'hydrogène aromatiques sont magnétiquement différents.

Nous avons dressé un tableau des déplacements chimiques des composés dont la position du signal des atomes d'hydrogène aromatiques est bien définie.Nous y avons joint également les déplacements chimiques des H des composés simples décrits précédemment. (Tableau IV). D'une façon générale,on constate que le déplacement chimique d'un proton aromatique est fonction,principalement de la nature des deux substituants adjacents.C'est ainsi que les substituants électro-attracteurs favorisent le déplacement du signal vers les champs faibles (⟵).Inversement,les substituants électro-donneurs déplacent le signal vers les champs forts(⟶).

On peut classer les composés étudiés en 3 groupes,d'aprés la valeur de δ et noter que cette valeur dépend,en première approximation,de la nature des substituants attracteurs (A) ou donneurs (D) .

Nature des substituants	δ ppm (DMSO)
	$\delta > 7{,}90$
	$8 > \delta > 7$
	$7 > \delta > 6$

A partir des valeurs bien définies tirées de l'examen du tableau IV il est possible, en opérant par comparaison et rapprochement, d'attribuer la position d'un signal pour un ou plusieurs protons aromatiques dont la position du déplacement chimique n'est pas parfaitement définie.Par exemple le spectre de RMN du composé 12 (bis(hydroxyméthyl)-1,2 diiodo-3,5 benzène) présente 2 doublets à 8,15 ppm et 7,85 ppm . L'examen du tableau IV permet d'attribuer le signal 8,15 à l'atome H_4 et le signal 7,85 à l'atome H_6 .

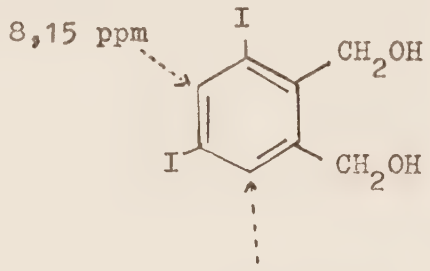
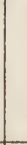
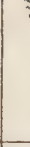
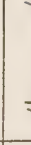
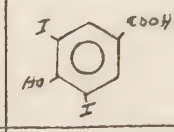
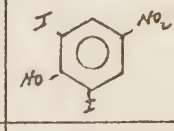
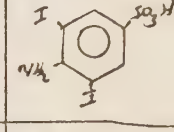
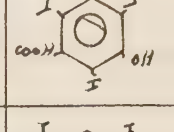
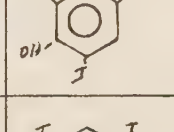
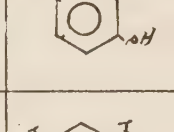
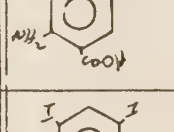
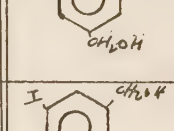
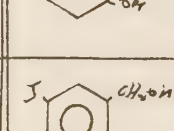
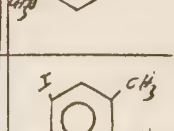
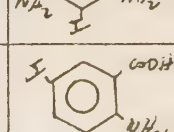
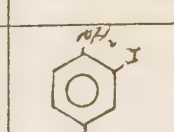
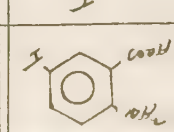
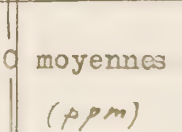


TABLEAU IV

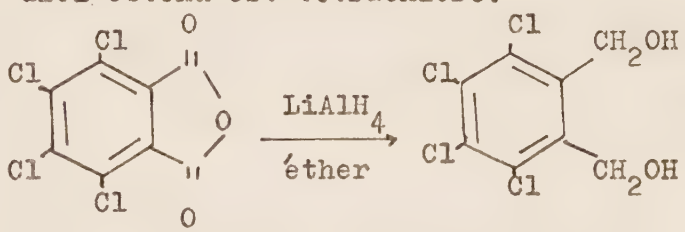
										
		8,32								
8,24										
	8,20									
			8,23							
			8,10							
			8,02			7,55			6,82	
		7,98	7,98							
			7,89	7,66						
				7,74		7,48			6,78	
				7,79			7,35	6,97		
					7,62					
		7,90				7,75				6,80 
			7,65			7,25				6,52 
		7,80				7,32				6,50 
8,24	8,20	8,0	7,98	7,73	7,62	7,47	7,35	6,97	6,80	6,60 moyennes (ppm)

4 - ACTION DE $LiAlH_4$ SUR DIVERS COMPOSES POLYIODES

Ce paragraphe aborde l'étude détaillée de l'action de $LiAlH_4$ sur les composés polyiodés et regroupe certaines réactions réalisées sur les composés obtenus.

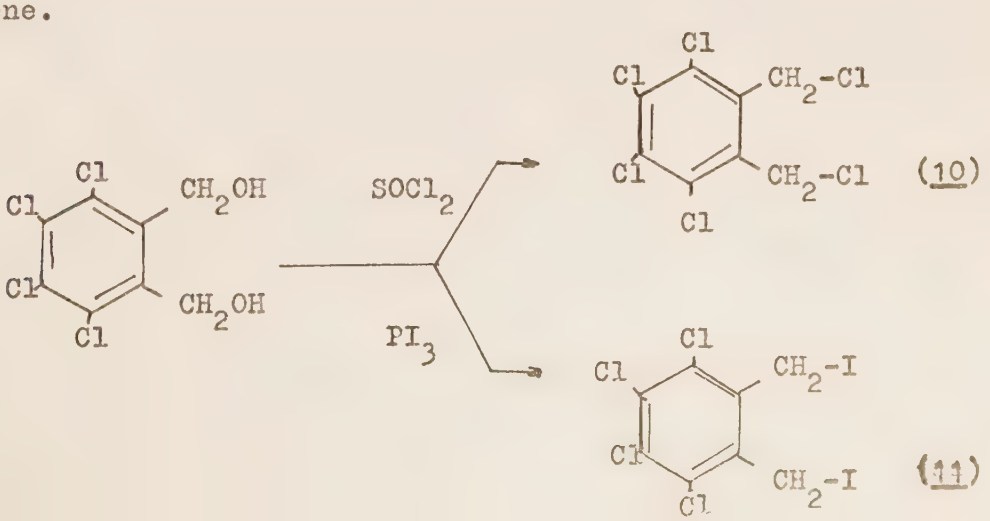
a - anhydride tétraiodophtalique

A vant d'entreprendre la réduction de l'anhydride tétraiodophtalique par $LiAlH_4$, nous avons repris l'examen de l'action de $LiAlH_4$ sur l'anhydride tétrachlorophtalique qui a déjà été décrite par LAWLOR (24);cet auteur obtient le diol correspondant avec des rendements de 7 à 36 % suivant les conditions opératoires. Nous avons constaté que ce rendement peut être porté à 50 % en utilisant H_2SO_4 à 20 % en remplacement du sulfate de sodium utilisé pour réaliser l'hydrolyse de l'alcoolate d'aluminium et de lithium formé au cours de la réduction.Nous avons également noté que le diol obtenu est tétrachloré.



(9)

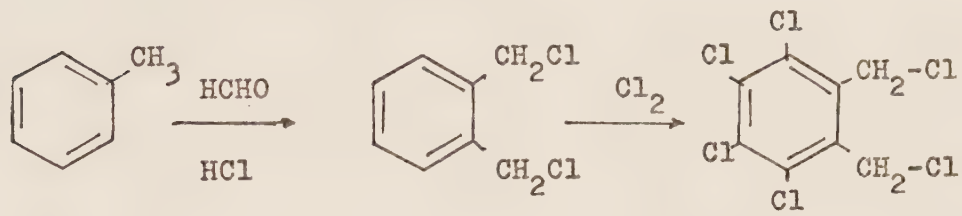
L'action de $SOCl_2$ en présence de pyridine (méthode de DARZENS) ou l'action de PI_3 sur le bis(hydroxyméthyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène ,conduit aux bis(halogénométhyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène.



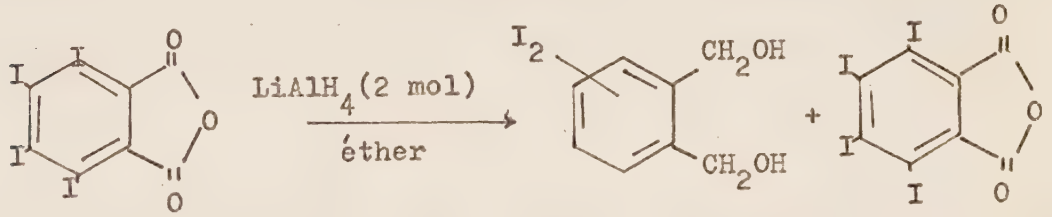
(10)

(11)

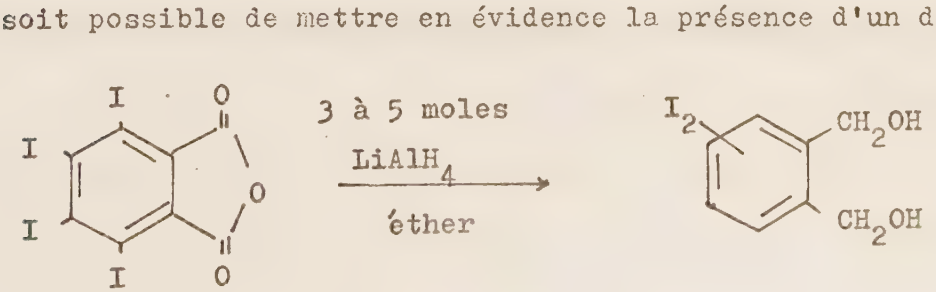
Le bis(chlorométhyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène ou hexachloro-o-xylène, a déjà été préparé (25) par action du formol sur le toluène en présence d'HCl,suivie d'une chloration dans le noyau aromatique.



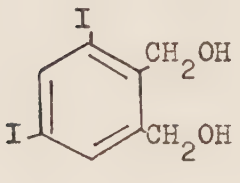
Nous avons appliqué ces modes opératoires à l'anhydride tétraiodophtalique et constaté que l'action de $LiAlH_4$,en milieu d'éther anhydre sur ce composé,conduit à des résultats différents suivant la proportion d'hydrure utilisé .C'est ainsi que pour 1 ou 2 moles de $LiAlH_4$ par mole d'anhydride tétraiodophtalique, on obtient un mélange constitué par une fraction d'anhydride inaltéré et par le bis(hydroxyméthyl)-1,2 diiodo-benzène.



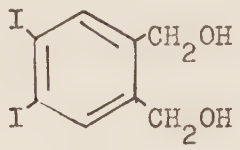
A partir de 3 moles de $LiAlH_4$ par mole d'anhydride tétraiodophtalique on isole uniquement un bis(hydroxyméthyl)-1,2 diiodo-benzène (F = 133 ºC) . Si la proportion de $LiAlH_4$ est portée jusqu'à 5 moles,le même résultat est encore observé,sans qu'il soit possible de mettre en évidence la présence d'un dérivé monoiodé.



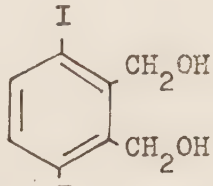
Une étude de RMN a permis d'élucider la structure du bis(hydroxyméthyl)-1,2 diiodo-benzène. En effet, les composés diiodés pouvant théoriquement se former au cours de cette réduction sont au nombre de 4 :



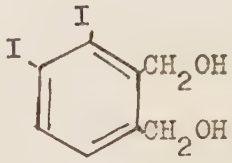
(I) (12)



(II) (13)



(III) (14)



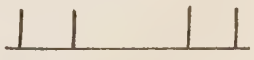
(IV)

dont les spectres de RMN théoriques présentent l'allure suivante

2 doublets (J=2)

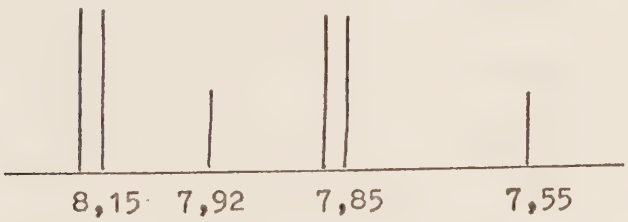
1 singulet

1 singulet



2 doublets (J=2)

Or le spectre expérimental de l'alcool diiodé,réalisé dans le DMSO,se présente sous la forme de deux doublets (J=2) à 8,15 et 7,85 ppm;on observe également 2 singulets à 7,92 et 7,55 ppm .



On peut attribuer avec une quasi certitude l'origine des deux doublets à la présence de l'isomère I . L'examen du tableau IV permet raisonnablement d'affirmer que le singulet à 7,92 ppm correspond à l'isomère II et que celui à 7,55 ppm est attribuable à l'isomère III . L'absence de deux doublets avec une constante de couplage de 9 permet d'exclure la présence de l'isomère IV .

L'intégration des différents pics montre que les proportions respectives des 3 isomères dans le mélange sont :

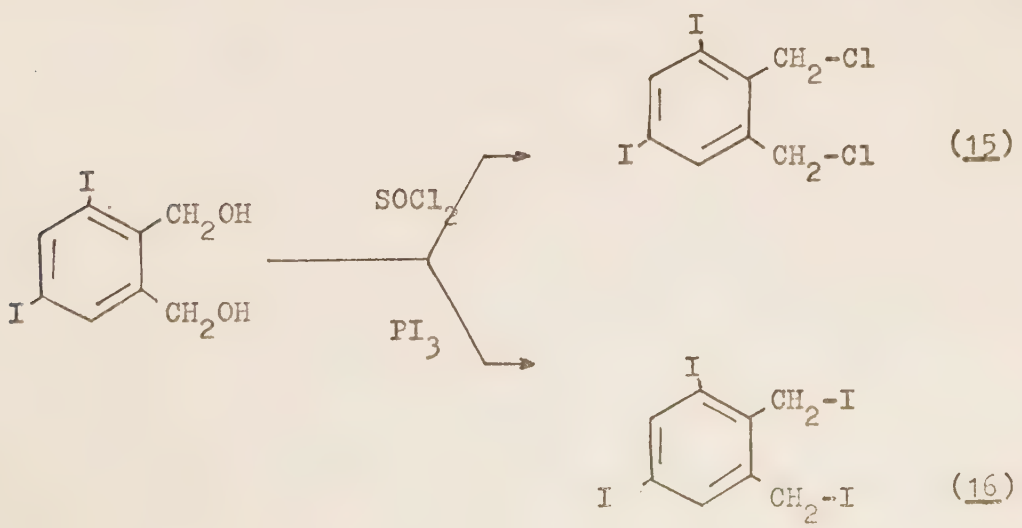
I : 70 %

II : 20 %

III : 10 %

Nous n'avons pas réussi à séparer ces 3 isomères,cependant nous avons observé que le pourcentage respectif de chaque constituant ne semble pas varier d'une façon sensible lorsque varie la quantité de $LiAlH_4$.En particulier,la proportion de l'isomère I a toujours été de 70 % au cours de nos différents essais.

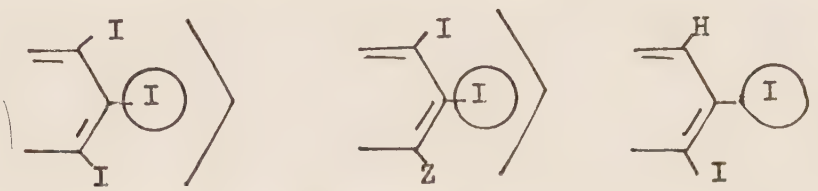
Toutefois l'action de $SOCl_2$ en présence de pyridine sur le mélange d'isomères a permis d'isoler,aprés recristallisation dans l'acétonitrile , le bis(chlorométhyl)-1,2 diiodo-3,5 benzène, dont le spectre de RMN (DMSO) se présente sous forme de deux doublets (J=2) à 8,35 et 8,03 ppm . De même,nous avons réussi à isoler l'homologue iodé , le bis(iodométhyl)-1,2 diiodo-3,5 benzène , obtenu par action de PI_3 sur le mélange d'isomères de l'alcool diiodé.La masse réactionnelle recristallise aisément dans CCl_4 ou CH_3CN , en abandonnant des cristaux de bis(iodométhyl)-1,2 diiodo-3,5 benzène,identifié par son spectre de RMN (DMSO) qui se présente sous forme de deux doublets (J=2) à 7,92 et 7,63ppm.



(15)

(16)

Si l'on admet,comme nos observations le laissent penser que l'atome d'iode est d'autant plus sensible à la substitution nucléophile aromatique par H^- , qu'il subit une plus forte contrainte stérique,on peut expliquer la constance des résultats observés quant aux pourcentages relatifs de chaque isomère.En effet , dans cette hypothèse,la labilité de l'atome d'iode doit suivre la séquence

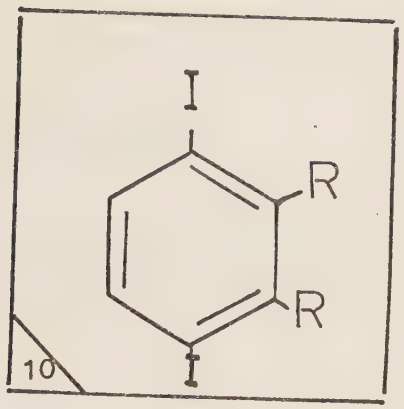


Z = substituant

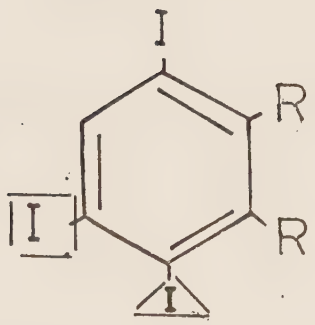
Dans la molécule d'anhydride tétraiodophtalique,les deux sites d'attaque par l'ion hydrure sont les atomes de carbone C_3 et C_5 . Au début de la SNa , il y a compétition entre le site C_5 et le site C_3 , le premier plus encombré par rapport au second,le nombre de molécules subissant l'attaque sur C_5 sera donc plus élevé. On obtient alors deux dérivés triiodés qui subiront à leur tour l'attaque par l'ion hydrure pour donner principalement le bis(hydroxyméthyl)-1,2 diiodo-3,5 benzène . Nous avons schématisé cette compétition en exprimant l'importance de chaque réaction par un nombre indiquant le pourcentage de molécules théoriquement formées. En particulier ce schéma (Tableau V) permet de rendre compte des faits expérimentaux :

- Pourcentages différents mais constants des 3 isomères
- Prépondérance de l'isomère I

Isomère III

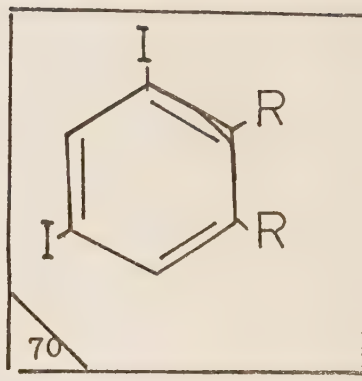


10



45

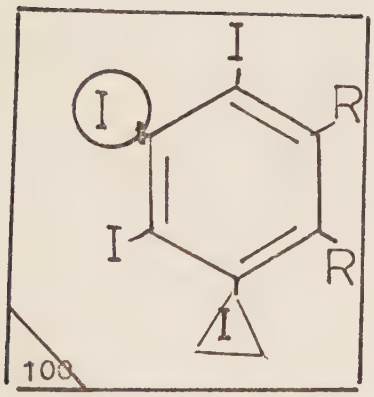
Isomère I

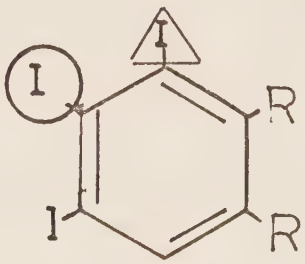


25

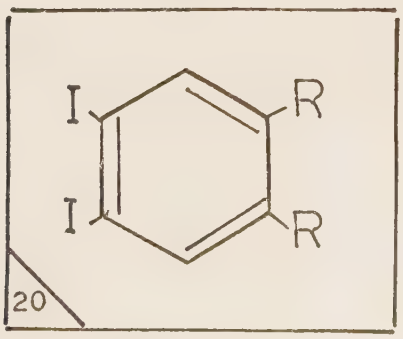
55

45





20

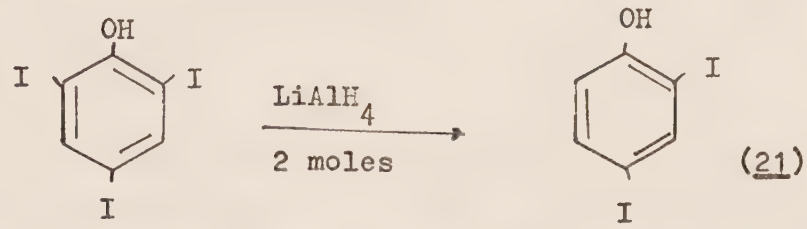


Isomère II

TABLEAU V

b - Triiodo-2,4,6 phénol

L'action de $LiAlH_4$ en milieu d'ether anhydre sur le triiodo-2,4,6 phénol conduit au diiodo-2,4 phénol avec un rendement de l'ordre de 70 % .

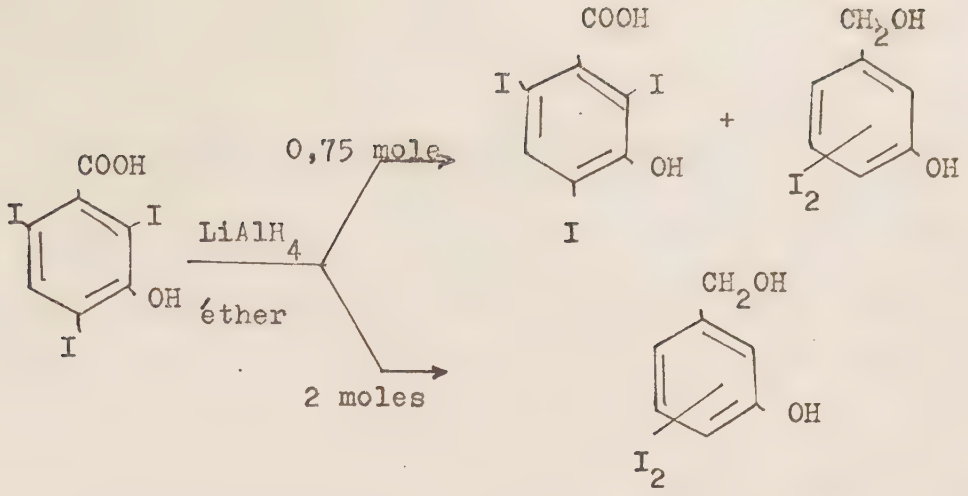


(21)

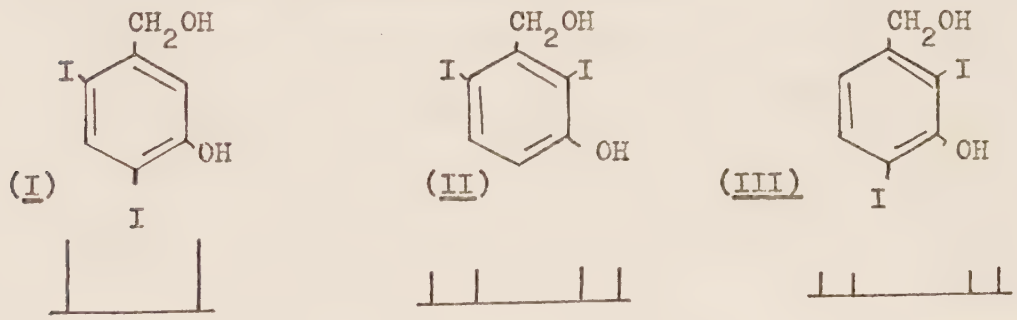
Ce mode de préparation peut remplacer avantageusement les techniques classiques qui donnent généralement de faibles rendements ou exigent une purification difficile.C'est ainsi que BRENANS (26) iode le phénol ordinaire par l'iode dissous dans l'iodure de potassium et sépare le di et le triiodophénol formés par un entrainement à la vapeur d'eau (Rdt=15 %). CHANG et FA-CHIN- CHEN (27) améliorent les rendements en iodant par l'iode le phénol dissous dans l'ammoniaque concentrée(Rdt = 58 %),mais le procédé exige encore une séparation par entrainement à la vapeur d'eau.

c - Acide hydroxy-3 triiodo-2,4,6 benzoïque

L'acide hydroxy-3 triiodo-2,4,6 benzoïque(1 mole) réagit avec $LiAlH_4$(2 moles) en milieu d'éther anhydre pour donner un alcool hydroxy-3 diiodo-benzylique.Par contre, en utilisant 0,75 mole de $LiAlH_4$ par mole d'acide initial on obtient un mélange d'alcool hydroxy-3 diiodo-benzylique et d'acide hydroxy-3 triiodo-2,4,6 benzoïque inaltéré.Ce résultat montre que même en utilisant seulement la quantité de $LiAlH_4$ nécessaire à la réduction de la fonction acide,la déiodation se produit simultanément.

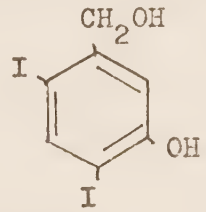


Le site de déiodation a été précisé par une étude de RMN . En effet,il est possible d'obtenir ,lors de la réduction de l'acide, trois alcools hydroxy-3 diiodo-benzyliques,ayant chacun des spectres de RMN assez caractéristiques.



2 singulets 2 doublets (J=9) 2 doublets (J=9)

Or le spectre expérimental de RMN(DMSO) de l'alcool hydroxy-3 diiodo-benzylique se présente sous forme de 2 singulets à 7,97 ppm et 7,15 ppm.Ces résultats permettent d'exclure les structures II et III et d'attribuer à l'alcool diiodé la formule I .



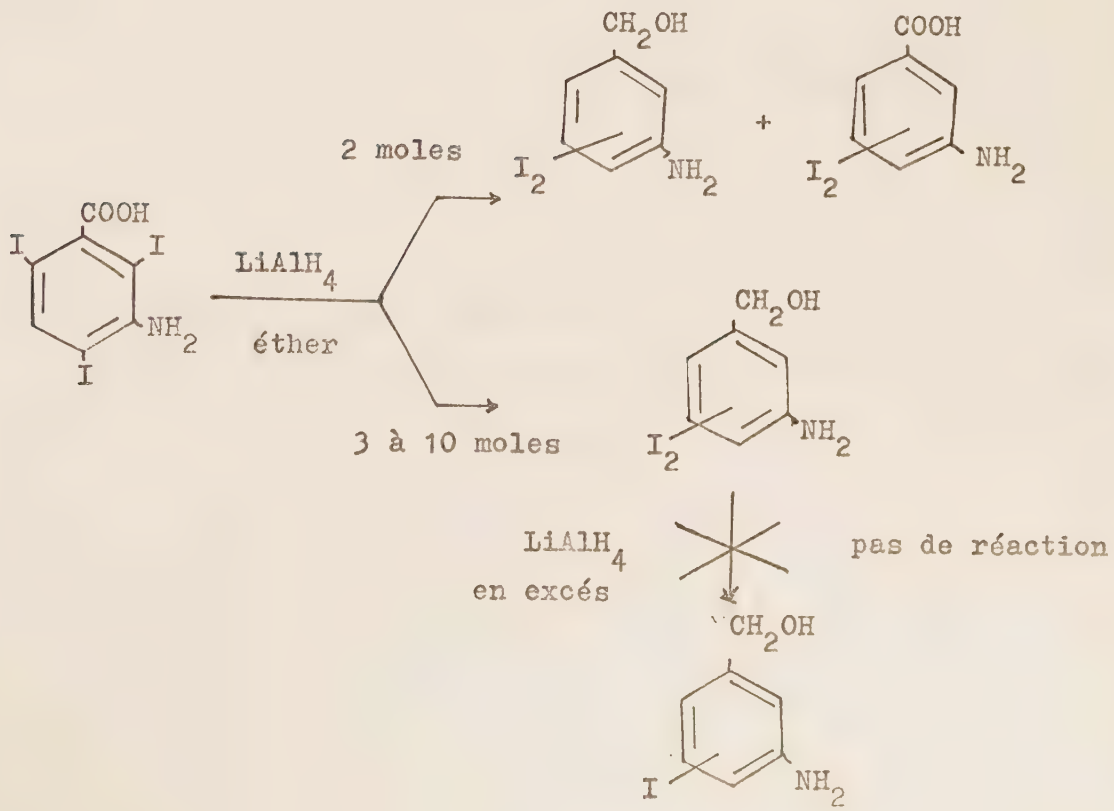
alcool hydroxy-3 diiodo-4,6 benzylique (17)

De plus,le singulet à 7,97 ppm correspond à H_5 et celui à 7,15ppm à H_2 .Il faut noter également que la déiodation de l'acide hydroxy-3 triiodo-2,4,6 benzoïque par $LiAlH_4$ est sélective puisque la présence des isomères (II) et (III) n'a pas été observée.

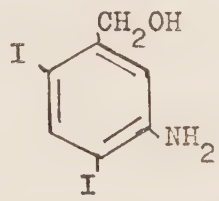
d- Acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque

L'action de 2 moles de $LiAlH_4$ sur 1 mole d'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque conduit à un alcool amino-3 diiodo-benzylique.Mais nous avons isolé au cours de la réaction, de l'acide amino-3 diiodo-benzoïque.La présence de cet acide diiodé est en contradiction avec les résultats obtenus avec d'autres acides polyiodés dont la fonction acide est toujours remplacée.

De plus,on note que l'on ne peut éliminer qu'un seul atome d'iode,même si la quantité d'hydrure est nettement supérieure à la quantité théorique exigée pour obtenir une déiodation totale.Enfin,on observe une remarquable stabilité de l'alcool amino-3 diiodo-benzylique vis à vis de $LiAlH_4$. En effet,il n'a pas été possible d'obtenir,à partir de cet alcool diiodé soit le dérivé monoiodé soit même l'alcool m-amino benzylique.

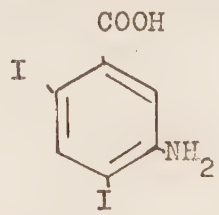


Le spectre expérimental de RMN de l'alcool amino-3 diiodo-benzylique se présente sous la forme de deux singulets à 7,78 ppm et 6,97 ppm, ce qui permet d'attribuer la structure de l'alcool amino-3 diiodo-4,6 benzylique,le signal à 7,78 ppm correspondant à H_5 et celui à 6,97 ppm à H_2 .



alcool amino-3 diiodo-4,6 benzylique (18)

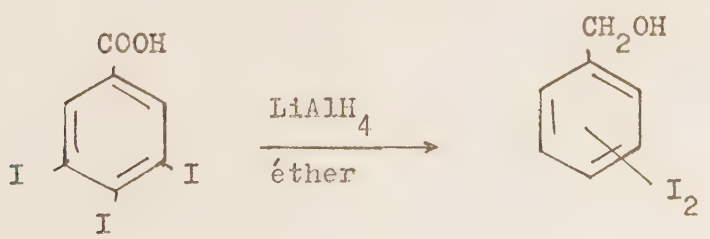
De même,le spectre de RMN de l'acide amino-3 diiodo-benzoïque se présente sous la forme de deux singulets à 7,98 et 7,17 ppm. La structure de cet acide est donc celle de l'acide amino-3 diiodo-4,6 benzoïque , le singulet à 7,98 ppm correspondant à H_5 , celui à 7,17 ppm correspondant à H_2 .



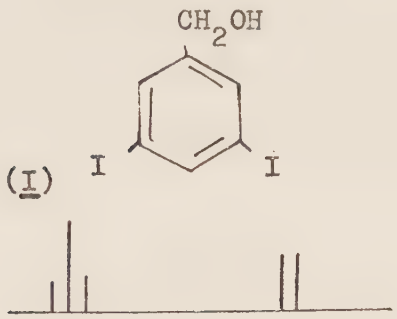
acide amino-3 diiodo-4,6 benzoïque (19)

e - Acide triiodo-3,4,5 benzoïque

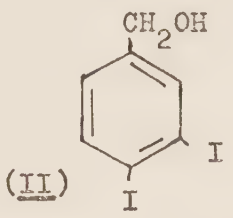
L'acide triiodo-3,4,5 benzoïque réagit en milieu d'éther anhydre avec 2 moles de $LiAlH_4$, en donnant un alcool diiodo-benzylique.



Les deux composés qui peuvent théoriquement être obtenus au cours de la réaction sont l'alcool diiodo-3,5 benzylique (I) et l'alcool diiodo-3,4 benzylique (II).Ces deux alcools présenteront des spectres de RMN caractéristiques.

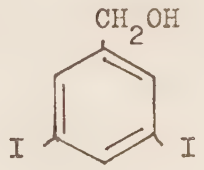


(I)



(II)

Or le spectre expérimental(DMSO) montre bien 1 triplet (J=2) à 7,89 ppm ainsi qu'un doublet (J=2) à 7,66 ppm.
Il en résulte que la structure du composé correspond à celle de l'alcool diiodo-3,5 benzylique. L'intégration des pics confirme que les protons H_2 et H_6 apparaissent à 7,66 ppm , le proton H_4 sortant à 7,89 ppm.



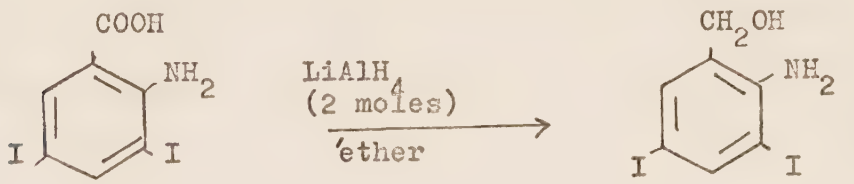
alcool diiodo-3,5 benzylique (20)

f - composés diiodés

les composés diiodés étudiés sont :

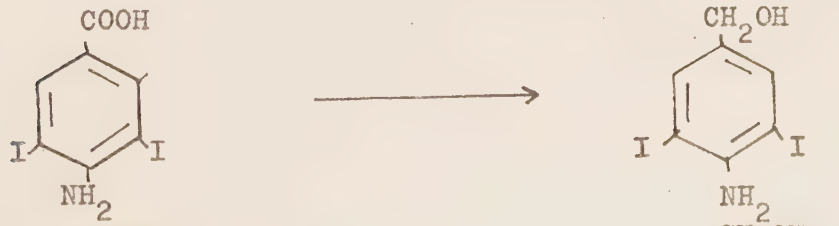
- l'acide diiodo-3,5 anthranilique
- l'acide diiodo-3,5 salicylique
- l'acide amino-4 diiodo-3,5 benzoïque
- l'acide diiodo-3,5 méthoxy-4 benzoïque

L'action de 2 moles de $LiAlH_4$ sur les trois premiers de ces acides (1 mole) en milieu d'éther anhydre, conduit aux alcools correspondants sans qu'une déiodation même partielle se manifeste. Ces résultats montrent que les atomes d'iode de ces composés sont moins sensibles à l'action de l'hydrure que ceux des dérivés tri ou tétraiodés. Dans les mêmes conditions l'acide diiodo-3,5 méthoxy-4 benzoïque aboutit à l'alcool iodo-3 méthoxy-4 benzylique. Cette différence de réactivité s'explique en considérant que la contrainte stérique exercée par le groupe méthoxy sur l'atome d'iode en ortho favorise le départ de cet atome .



(22)

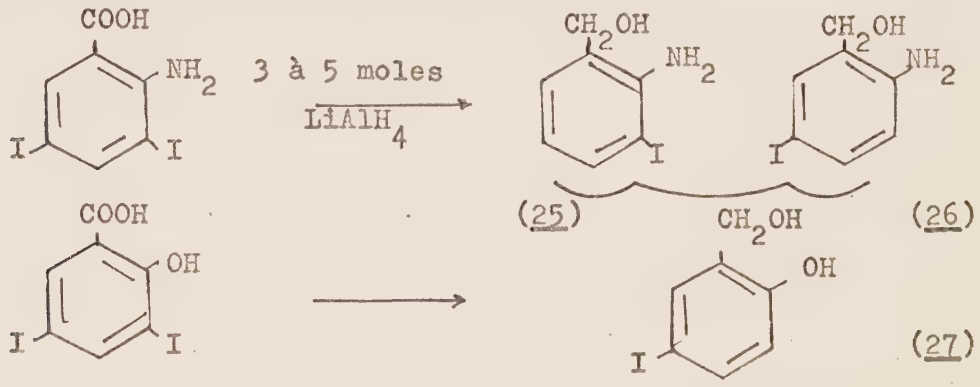
(23)



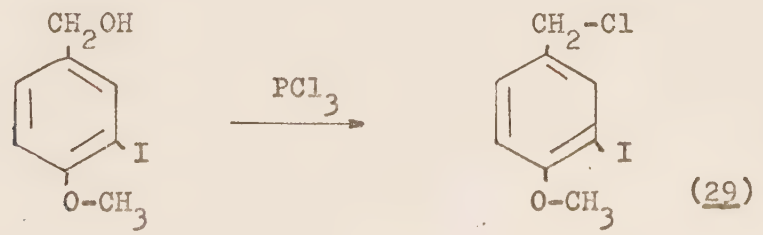
(24)

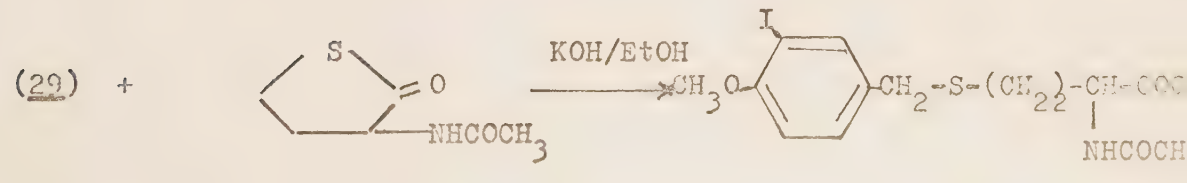
(28)

On note toutefois une différence de réactivité entre les acides diiodo-3,5 anthranilique et salicylique lorsqu'on utilise un grand excés de $LiAlH_4$ (3 à 5 moles);en effet,l'acide diiodo-3,5 anthranilique aboutit à un mélange des deux alcools isomères monoiodés alors que l'acide diiodo-3,5 salicylique donne exclusivement l'alcool hydroxy-2 iodo-5 benzylique.



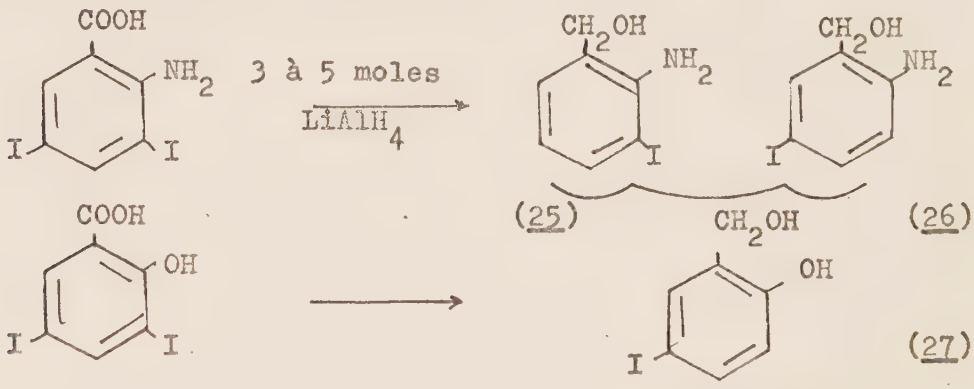
Pour terminer cette étude nous avons voulu vérifier si les dérivés chlorométhylés issus de ces alcools possèdent toujours un chlore réactif et si le groupe amino des alcools aminés iodés est toujours diazotable.Effectivement nous avons noté que le chlorométhyl-1 iodo-3 méthoxy-4 benzène,obtenu par action de PCl_3 sur l'alcool iodo-3 méthoxy-4 benzylique,réagit bien en milieu potassique éthanolique sur la N-acétyl homocystéine thiolactone pour donner l'acide acétamido-2 (iodo-3' methoxy-4' benzylthio)-4 butyrique.



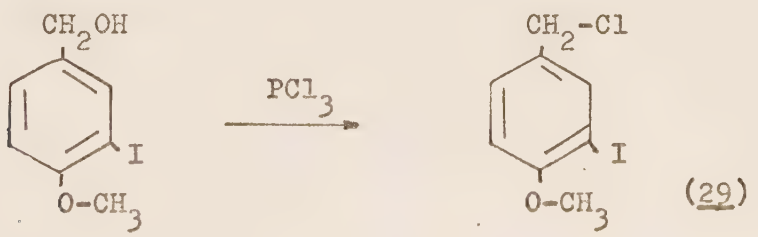


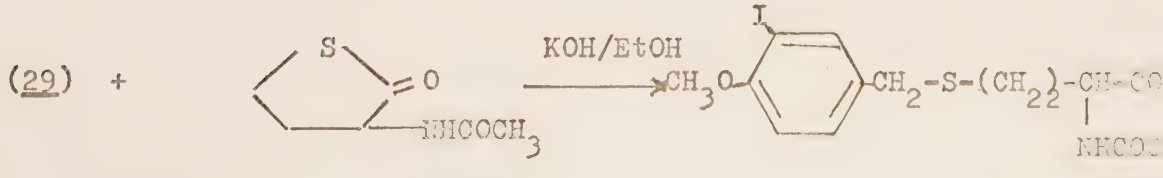
(30)

On note toutefois une différence de réactivité entre les acides diiodo-3,5 anthranilique et salicylique lorsqu'on utilise un grand excés de $LiAlH_4$ (3 à 5 moles);en effet,l'acide diiodo-3,5 anthranilique aboutit à un mélange des deux alcools isomères monoiodés alors que l'acide diiodo-3,5 salicylique donne exclusivement l'alcool hydroxy-2 iodo-5 benzylique.



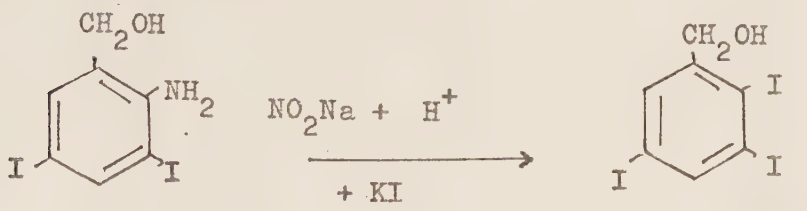
Pour terminer cette étude nous avons voulu vérifier si les dérivés chlorométhylés issus de ces alcools possèdent toujours un chlore réactif et si le groupe amino des alcools aminés iodés est toujours diazotable.Effectivement nous avons noté que le chlorométhyl-1 iodo-3 méthoxy-4 benzène,obtenu par action de PCl_3 sur l'alcool iodo-3 méthoxy-4 benzylique,réagit bien en milieu potassique éthanolique sur la N-acétyl homocystéine thiolactone pour donner l'acide acétamido-2 (iodo-3' methoxy-4' benzylthio)-4 butyrique.





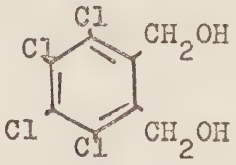
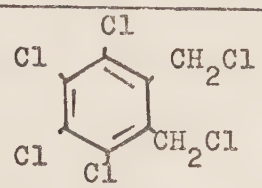
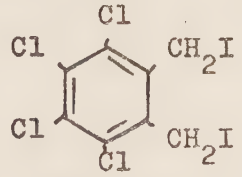
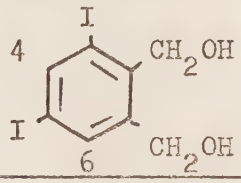
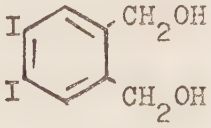
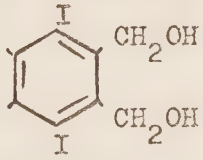
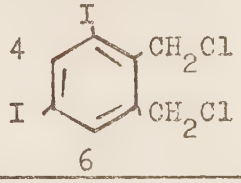
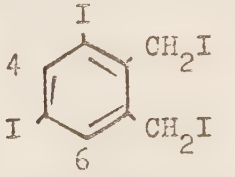
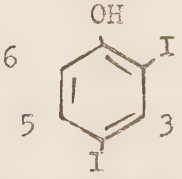
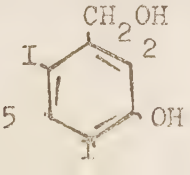
(30)

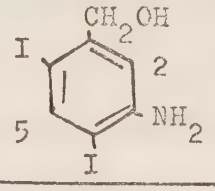
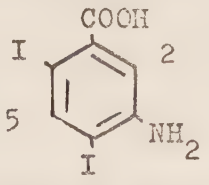
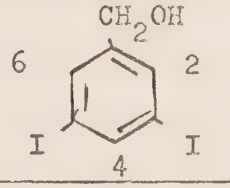
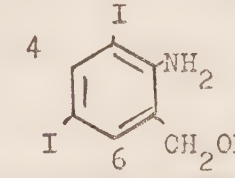
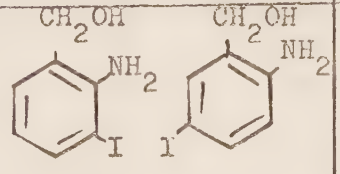
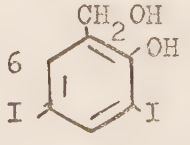
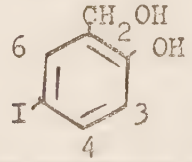
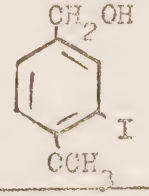
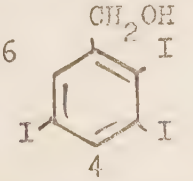
De même,la diazotation de l'alcool amino-2 diiodo-3,5 benzylique suivie de l'action de l'iodure de potassium donne l'alcool triiodo-2,3,5 benzylique.



(31)

TABLEAU VI

N°	FORMULES	F°C	RMN (DMSO) . δ ppm		
			Ar-H	CH_2	OH
9		224°C	-	4,88 (s)	5,42(m
10		86°C	-	5,10 (s)	-
11		164°C	-	4,82 (s)	
12		133°C	H_4 8,15 (d) H_6 7,85 (d)	4,3-4,9 (ma)	4,9-5, (ma)
13			$H_{3,6}$ 7,55 (s)		
14			$H_{4,5}$ 7,92 (s)		
15		83°C	H_4 8,35 (d) H_6 8,03 (d)	4,98 (s)	-
16		128°C	H_4 7,92 (d) H_6 7,63 (d)	4,50 (s)	-
21		74°C	H_3 8,02 (d) H_5 7,55 (d.d) H_6 6,82 (d)	-	9,5
17		136°C	H_2 7,15 (s) H 7,97 (s)	4,35 (ma)	10,5(

Nº	FORMULES	Fº C	RMN (DMSO) δ ppm		
			Ar-H	CH_2	OH
18		164ºC	H_2 6,97(s) H_5 7,78 (s)	4,25 (d)	5,58 (+NH_2
19		244ºC	H_2 7,17 (s) H_5 7,98 (s)	-	
20		137ºC	H_{2-6} 7,66 (d) H_4 7,89 (t)	4,45	5,28
22		178ºC	H_4 7,72 (d) H_6 7,38 (d)	4,42	5,13 (+NH_2)
25 26		114/6º	2 H 7,07-7,5(mu) 1 H 6,2-6,6 (mu)	4,48	5,0-5, (+NH_2
23		105ºC	H_4 7,62 (d) H_6 7,95 (d)	4,62	
27		138ºC	H_3 6,78 H_4 7,48 H_6 7,74	4,60 (s)	5,05 (ma)
28		84ºC	H_2 7,79 (d) H_5 6,97 (d) H_6 7,35 (d.d)	4,45 (d) 3,82(s) OCH_3	5,22(
31		145ºC	H_4 8,20 (d) H_6 7,80 (d)	4,45(d)	5,75

CHAPITRE II

Ce chapitre aborde plus spécialement l'étude des conditions de synthèse pour obtenir des hétérocycles iodés dont un atome d'azote a pour origine un acide aminé.Nous avons tout d'abord examiné la réactivité de benzoxazinones-3,1,4 , naphtoxazinones-3,1,4 et pyridoxazinones-3,1,4 pour accéder respectivement à des quinazolones-4 , benzo(g)quinazolones-4 et pyridopyrimidinones-4. Ensuite,nous avons examiné,d'une part les propriétés spectrales des composés obtenus et d'autre part,nous avons comparé les réactivités respectives des benzoxazinones et de l'anhydride tétraiodophtalique vis à vis des acides aminés.Puis nous nous sommes intéressé à la synthèse d'imidazole-diones-2,4 obtenus par cylisation d'urées substituées asymétriques iodées dérivées d'acides aminés.Enfin , nous avons observé que l'action des bis(halogénométhyl)-1,2 polyhalogéno-benzène sur les acides aminés conduit aux hexahydro-5,6,7,12,13,14 bis(carboxy-R)-6,13 dibenzo(c,h) diazécines-1,6 .

A - REACTIVITE DE DIVERSES OXAZINONES SUR DES ACIDES AMINES,EN MILIEU DE DMF .

B . IMIDAZOLIDINE-DIONES-2,4

C - DIBENZO(c,h)DIAZECINES-1,6

A - REACTIVITE DE DIVERSES OXAZINONES SUR DES ACIDES AMINES EN MILIEU DE DMF

1 - SYNTHESE DES BENZOXAZINONES-3,1,4 , NAPHTOXAZINONES-3,1,4 ET PYRIDOXAZINONES-3,1,4

2 - ETUDE DE LA REACTIVITE DES OXAZINONES-3,1,4

3 - ALKYL-2 DIIODO-6,8 QUINAZOLONES-4

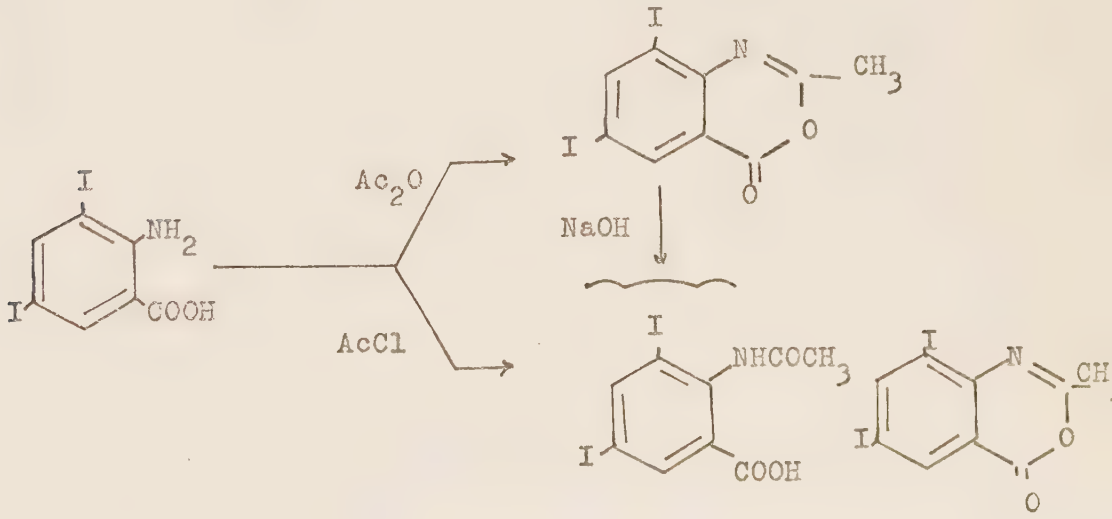
4 - BENZO(g)QUINAZOLONES-4 et PYRIDO(2,3-e)PYRIMIDINONES-4

5 - COMPARAISON DE LA REACTIVITE DES BENZOXAZINONES-3,1,4 ET DE L'ANHYDRIDE TETRAIODOPHTALIQUE VIS A VIS DES ACIDES AMINE

1 - SYNTHESE DES BENZOXAZINONES-3,1,4 , NAPHTOXAZINONES-3,1,4 ET PYRIDOXAZINONES-3,1,4

Dans le but d'obtenir les composés intermédiaires pour la synthèse des quinazolones-4 , benzo(g)quinazolones-4 et pyrido(2,3-e pyrimidinones,nous avons préparé respectivement des benzoxazinones , naphtoxazinones et pyridoxazinones.

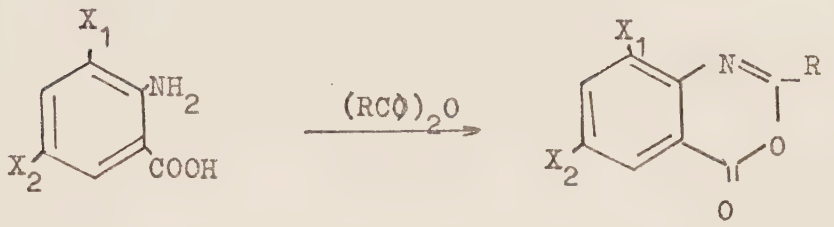
Les travaux de BOGERT et SEIL (28) ont montré que les benzoxazinones-3,1,4 s'obtenaient facilement par action d'un anhydride d'acide sur l'acide anthranilique.C'est ainsi que VERNON et WALLINGFORD (29) ont obtenu la diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone - 3,1,4 par action de l'anhydride acétique sur l'acide diiodo-3,5 anthranilique.Si l'anhydride acétique est remplacé par le chlorure d'acétyle, on obtient un mélange de diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4(20 %) et d'acide acétylamino-2 diiodo-3,5 benzoïque(80% L'hydrolyse alcaline de la benzoxazinone conduit aussi au dérivé acétylé.



De même,l'action de l'anhydride acétique sur l'acide amino-3 naphtoïque-2 (30) et sur l'acide amino-2 nicotinique (31) conduit respectivement à la naphtoxazinone-3,1,4 et à la pyridoxazinone-3,1,4 correspondantes .

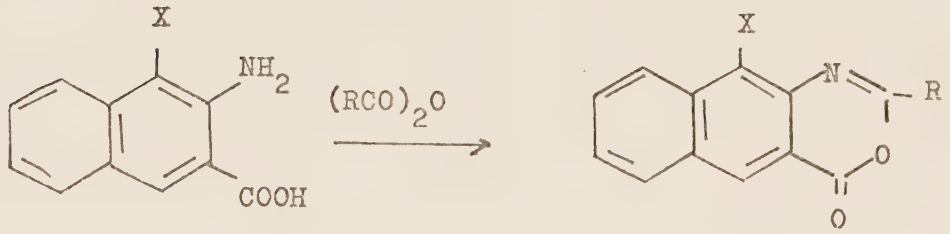
L'action d'un anhydride d'acide sur un amino-acide cyclique d'aprés les réactions I , II et III , nous a conduit aux composés suivants :

(I)



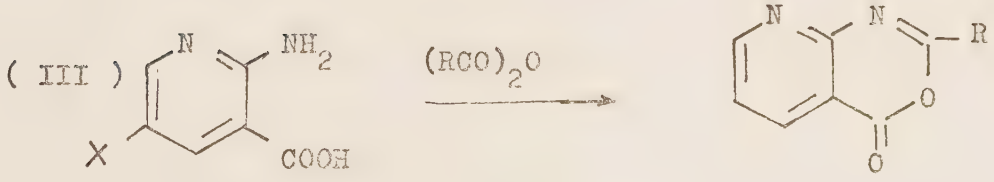
	X_1	X_2	R
32	H	I	CH_3
33	I	I	CH_3
34	I	I	CH_2-CH_3
35	I	I	$CH_2-CH_2-CH_3$

(II)



	X	R
36	H	CH_3
37	I	CH_3

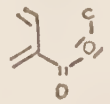
(III)



	X	R
38	H	CH_3
39	I	CH_3

Nous avons comparé les spectres d'absorption dans l'infra-rouge et les spectres de résonance magnétique nucléaire de tous ces composés à ceux des amino-acides de départ.

On doit s'attendre à ce que les oxazinones obtenues présentent deux bandes d'absorption caractéristique dans l'infra-rouge, correspondant aux groupements fonctionnels C=O et C=N . En outre, on doit observer,par rapport à l'amino-acide aromatique de départ,la disparition du doublet caractéristique des amines primaires dans la région 3350 -3450 cm^{-1} ,doublet prouvant que les amino-acides aromatiques n'ont pas la structure d'ions doubles contrairement aux acides aminés aliphatiques.

Effectivement,toutes nos oxazinones présentent bien deux bandes caractéristiques,d'une part dans la région 1720-1760 cm^{-1} pour la vibration de valence du groupe C=O , d'autre part dans la région 1650-1630 cm^{-1} pour la vibration de valence du groupe C=N . On note une augmentation du nombre d'onde du groupe C=O lorsqu'on passe de l'acide initial , ν cm^{-1} = 1660-1690 cm^{-1} , à l'oxazinone, ν cm^{-1} = 1760 -1720 cm^{-1} ; ce déplacement s'explique par le fait que l'on est passé d'une structure acide (- C(=O) -OH) à une struture de type "anhydride" 
Enfin on remarque la disparition de la bande OH du carboxyle,dans la région 2850 - 3000 cm^{-1} , ainsi que l'absence du doublet caractéristique du groupe NH_2 dans la région 3450-3350 cm^{-1} .

Les spectres de RMN ont été étudiés généralement dans le DMSO-D_6 ou dans l'acide trifluoroacétique.Le plus souvent, les pics correspondants aux groupes amino ou carboxy des amino-acides aromatiques n'apparaissent pas ou apparaissent sous forme de massifs très étalés. Par contre les pics attribués aux atomes d'hydrogène

aromatiques ainsi qu'aux atomes d'hydrogène de la chaine latérale R , présentent bien les couplages caractéristiques en fonction de leur position respective sur le noyau ou à l'intérieur de la chaine.
L'anomalie dèjà signalée pour le spectre de RMN de l'acide diiodo-3,5 anthranilique (Tableau I - un seul pic au lieu de deux doublets -J=2) n'apparait pas lorsqu'on étudie le spectre de RMN des diiodo-6,8 alkyl-2 benzoxazinones-3,1,4 correspondantes,qui présentent les deux signaux caractéristiques des atomes H_5 et H_7 (deux doublets, J = 2) en position méta l'un par rapport à l'autre.
Le tableau VII résume les caractéristiques spectrales IR et de RMN ,ainsi que les points de fusion des amino-acides aromatiques de départ et des oxazinones correspondantes.

TABLEAU VII

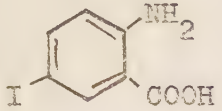
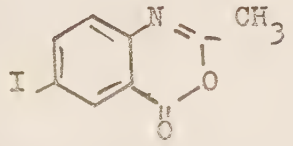
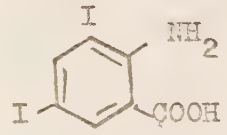
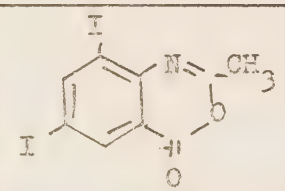
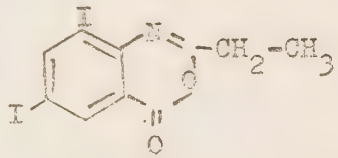
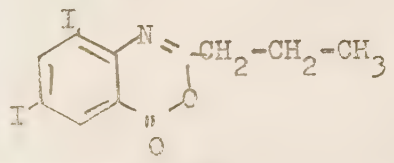
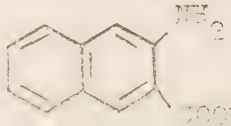
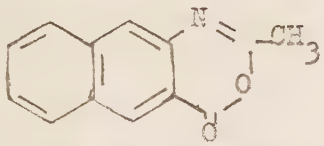
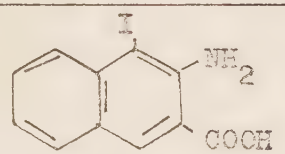
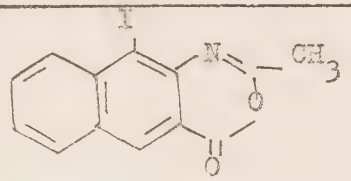
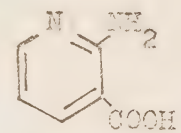
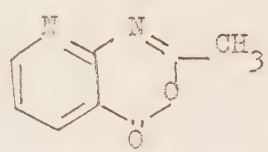
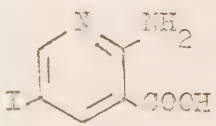
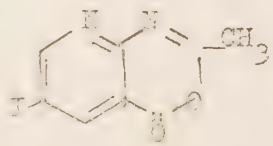
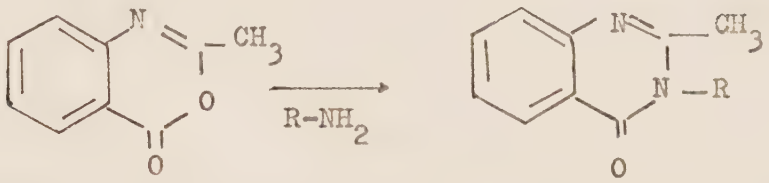
N°	FORMULES	F°C	IR cm^{-1}			RMM (ppm - δ)		
			ν CO	νCN	OH, NH_2	Solvant	Ar-H	
		214°C	1670	-	3495 3380 - 3000			
32		146°C	1760	1630	-			
		242°C	1660	-	3430 3330 - 2850	DMSO	1 seul pic à 7,98	
33		197	1720	1630	-	DMSO	H_5 8,58 (d-J=2) H_7 8,25 (d-J=2)	CH_3 2,45 (s)
34		164	1760	1640	-	DMSO	H_5 8,58 (d-J=2) H_7 8,20 (d-J=2)	CH_2 2,65 (q) CH_3 1,38 (t)
35		155	1750	1635	-	DMSO	H_5 8,43 (d-J=2) H_7 8,12 (d-J=2)	CH_2 2,68 (t) CH_2 1,84 ( ) CH_3 1,09 (t)
		224	1660	-	3470 3370	CF_3COOH	H_1 9,55 (s) , $H_{5,6,7,8}$ 8,42 H_4 8,68 (s)	dans le dioxanne : H_1 8,60 (s) H_4 7,03 (s)

TABLEAU VII

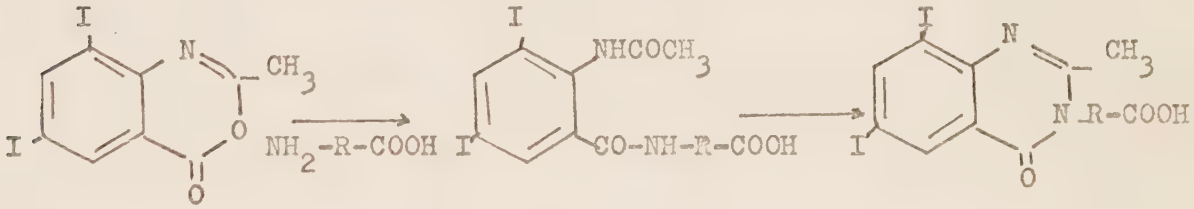
N°	Formules	F°C	IR cm^{-1}			RMN (ppm)		
			CO	CN	NH_2, OH	Solvant	Ar-H	
5		174°C	1755	1660 ou 1628	-	CF_3COOH	H_5 9,10 (s) H_6 8,30 (s) $H_{6,7,8,9}$ 8,03 (ma)	CH_3 3,05 (s)
		230°C	1670	-	3440 3340	dioxanne	H_1 8,60 (s) H 7,2-8 (ma) (5,6,7,8)	
7		216°C	1740	1650	-	CF_3COOH	H_5 8,90 (s) $H_{6,7,8,9}$ 7,5-8,5(ma)	CH_3 3,15 (s)
		306°C	1690		3220 1 pic	DMSO	H_4 9,05 H_5 7,23 H_6 8,29	
		180°C	1750	1650	-	DMSO	H_5 8,58 H_6 7,29 H_7 8,30	CH_3 2,33 (s)
		280 °C	1690		3220 1 pic	DMSO	H_4 8,39 H_6 8,29	
		163°C	1760	1650		DMSO	H_5 8,95 H_7 8,45	CH_3 2,40 (s)

2 - ETUDE DE LA REACTIVITE DES OXAZINONES

Une méthode de synthèse des quinazolones-4 connues depuis longtemps consiste à faire réagir une amine primaire sur la méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 (28).



La synthèse de (carboxy-R)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolones-4 a été réalisée à partir d'acides aminés réagissant en solution aqueuse alcaline sur la diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 . On passe alors par un intermédiaire du type amide que l'on isole au préalable avant de le cycliser sous l'action d'un acide minéral fort.C'est ainsi que les dérivés correspondants à la β alanine , l'acide amino-2 pentanoïque et à l'acide amino-6 hexanoïque ont été préparés (32) .



Plus récemment des quinazolones monoiodées ont été synthétisées à partir de la iodo-6 méthyl-2 benzoxazinone -3,1,4 et d'amines aromatiques (33).

Nous avons observé que les acides aminés réagissent directement sur les benzoxazinones en milieu aprotique dipolaire (DMF) et que l'on peut obtenir les (carboxy-R)-3 quinazolones-4 correspondantes sans qu'il soit nécessaire d'isoler le dérivé intermédiaire du type amide,comme c'est le cas en opérant en phase aqueuse alcaline.

Les acides aminés réagissent de la même manière,en milieu DMF , avec les naphtoxazinones-3,1,4 et les pyridoxazinones-3,1,4 en donnant les benzo(g)quinazolones-4 et pyridopyrimidinones-4 correspondantes.

On peut expliquer la différence de réactivité des acides aminés en milieu aprotique dipolaire et en phase aqueuse alcaline en considérant certaines propriétés du solvant vis à vis des réactif MADAULE-AUBRY (34) a précisé le rôle des solvants lors de l'ionisation et de la dissociation d'une liaison chimique A - B . Il faut considérer que les atomes A et B sont plus ou moins solvatés et qu'une solvatation spécifique est assurée soit par des liaisons hydrogène soit par des liaisons qui sont dues à un transfert de charges. En admettant q'une liaison A-B peut toujours être considérée comme préalablement polarisée ($\overset{\delta+}{A} - \overset{\delta-}{B}$), les solvants donneurs d'électrons favoriseront l'ionisation par leur action sur le pôle positif avec comme conséquence la formation d'une paire d'ions : $S \rightarrow \overset{\delta+}{A} - \overset{\delta-}{B}$

Cette paire d'ions peut ensuite être dissociée sous l'influence de la constante diélectrique du solvant .

$$A^+, B^- \xrightarrow{\varepsilon} A^+ + B^-$$

La molécule d'un acide aminé aliphatique est,à l'état solide ou dans un solvant neutre,sous forme d'ion double $\overset{+}{N}H_3\text{-}R\text{-}COO^-$ (35 -36) et la réactivité du groupe amino est atténuée.Nos travaux antérieurs (37) ont montré que la constante d'addition du groupe amino sur le carbonyle des aldéhydes est nettement plus élevée lorsque l'acide aminé réagit sous forme d'amine libre que sous forme protonée.

$$\rangle C = O + NH_2\text{-} \xrightarrow{K_1} -\underset{OH}{\overset{|}{C}} - NH\text{-}$$

$$\rangle C = O + \overset{+}{N}H_3\text{-} \xrightarrow{K_2} -\underset{OH}{\overset{|}{C}} - \overset{+}{N}H_2\text{-}$$

avec $K_1 / K_2 = 140$

En pratique on libère la fonction amine en formant le sel de sodium de l'acide aminé.Outre une réactivité exaltée par la présence du groupe amine libre,le sel de sodium formé confère une très bonne solubilité dans l'eau alors qu'en général les acides aminés sont peu solubles dans les solvant usuels.Or, la possibilité pour un acide aminé d'exister sous forme d'ion double dépend essentiellement de la différence des pK entre les groupes carboxy et amino. Dans l'eau cette différence est assez grande et le groupe amino fixe facilement le proton du groupe carboxy.Au contraire,dans le DMF,il doit y avoir nivellement des pK, ce qui a pour conséquence de favoriser la forme non ionisée au détriment de la forme ionisée. En effet,CHARLOT et TREMILLON (38) ont montré que dans le DMF les pK correspondants aux couples HB^+/B et HA/A^- obéissent aux relations suivantes;

$$(HA/A^-) \quad , \quad pK_{DMF} = pK_{H_2O} + 6,6$$

$$(HB^+/B) \quad , \quad pK_{DMF} = pK_{H_2O} - 1,3$$

Comme les pK moyens des acides aminés en solution aqueuse sont respectivement :

$$COOH \rightleftharpoons COO^- + H^+ \qquad pK_1 = 2,3$$

$$NH_3^+ \rightleftharpoons NH_2 + H^+ \qquad pK_2 = 9,7$$

Dans le DMF,il doit y avoir nivellement des pK des deux fonctions :

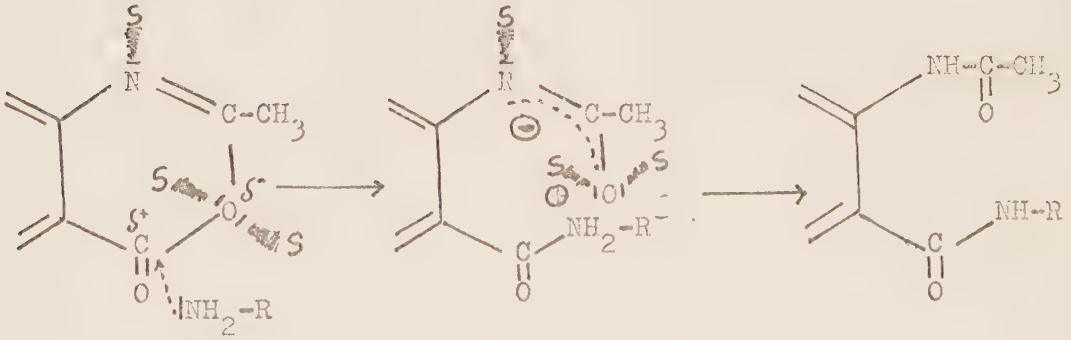
$$(COOH/COO^-) \quad , \quad pK_1 = 2,3 + 6,6 = 8,9$$

$$(NH_3^+/NH_2) \quad , \quad pK_2 = 9,7 - 1,3 = 8,4$$

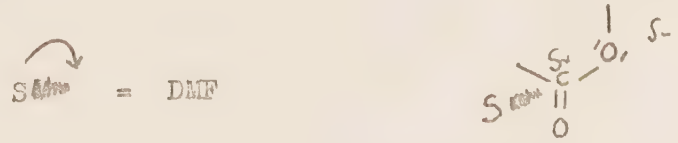
En résumé,dans un solvant aprotique dipolaire tel que le DMF on peut admettre que l'acide aminé réagira principalement sous forme non ionique. Ainsi la fonction amine est-elle suffisamment libre sans qu'il soit nécessaire de former au préalable le sel de sodium.

Dans l'eau,solvant protique de constante diélectrique élevée, il y a facilement ionisation et dissociation de la liaison -C-$\underline{\bar{O}}$- , l'ionisation étant provoquée par la solvatation spécifique par liaison hydrogène sur les doublets libres de l'atome d'oxygène et la dissociation de la paire d'ions ainsi formée étant favorisée, d'une part par la constante diélectrique élevée,d'autre part par l'approche du réactif R-NH_2 vers le pôle positif.Une charge négative apparaît et se trouve délocalisée entre l'atome d'oxygène et l'atome d'azote,mais ce dernier étant moins solvaté que l'atome d'oxygène, réagira préférentiellement comme nucléophile pour arracher un proton à -C-NH_2- . On aboutit alors à la formation d'un composé stable du type amide .

S = H—O—H

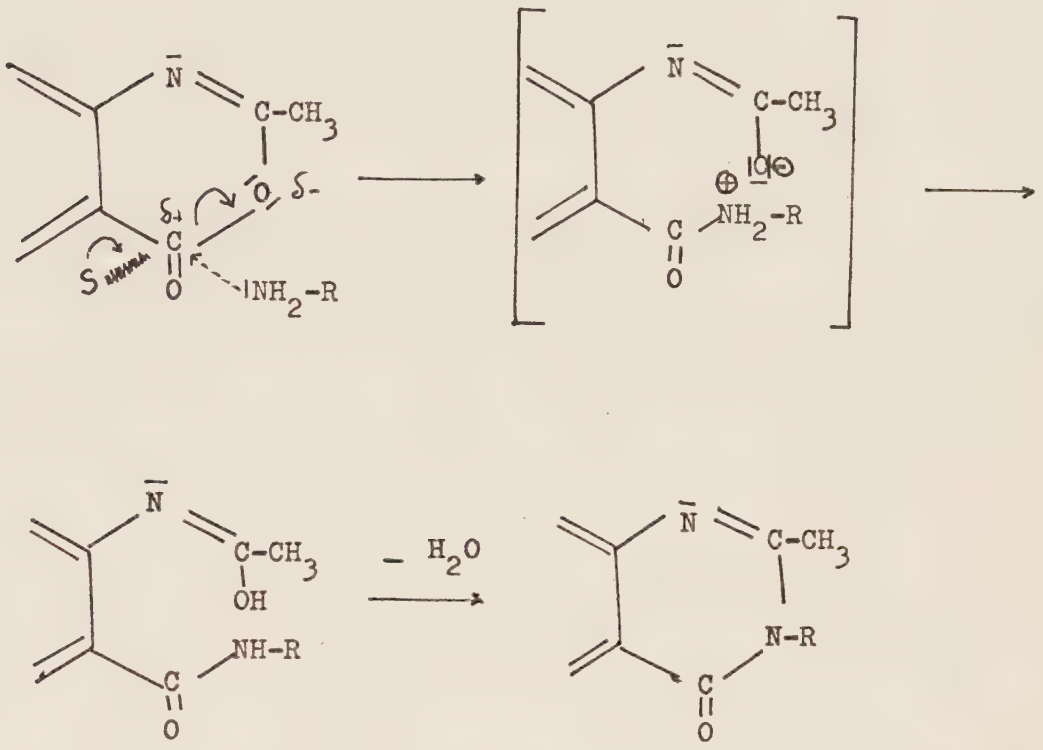


Dans le DMF,solvant donneur d'électrons , l'ionisation de la liaison -C-$\underline{\bar{O}}$- est favorisée par l'intermédiaire du pôle positif ;



Grâce à son doublet libre,l'amine attaque le site positif.Il en résulte l'apparition d'un anion - $\underline{\bar{O}}$- que le DMF ne peut solvater et qui sera très nucléophile et très basique.Il arrache alors immédiatement le proton de C-NH_2-R ,avec comme conséquence l'apparition de la forme tautomère des amides favorable à la déshydratation

cette dernière étant favorisée par le milieu anhydre et la température relativement élevée.

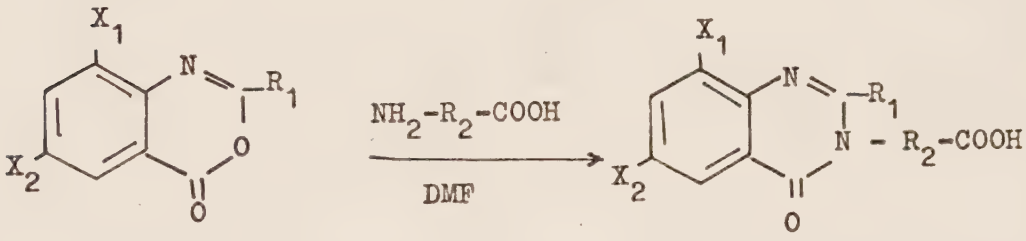


3 - ALKYL-2 (CARBOXY-R)-3 DIIODO-6,8 QUINAZOLONES-4

Nous avons tout d'abord étudié la réactivité des acides aminés vis à vis des alkyl-2 diiodo-6,8 benzoxazinones-3,1,4 en milieu aprotique dipolaire.Nous avons examiné ensuite les spectres de RMN et IR des produits obtenus afin de confirmer les structures proposées.

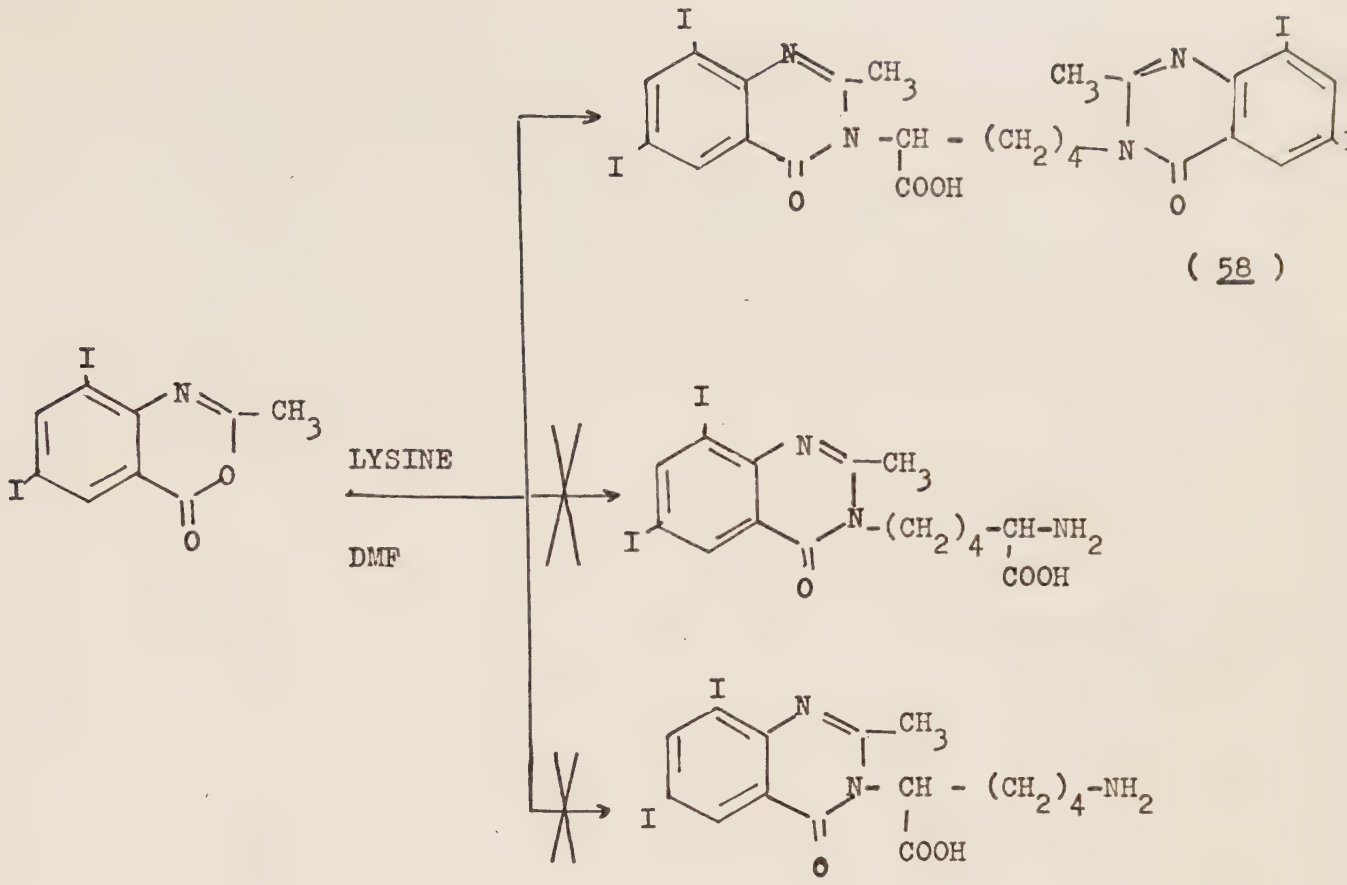
a - Synthèse et étude de la réactivité

La plupart des acides aminés réagissent sur les alkyl-2 diiodo-6,8 benzoxazinones-3,1,4 en milieu de DMF pour donner des alkyl-2 (carboxy-R)-3 diiodo-6,8 quinazolones-4

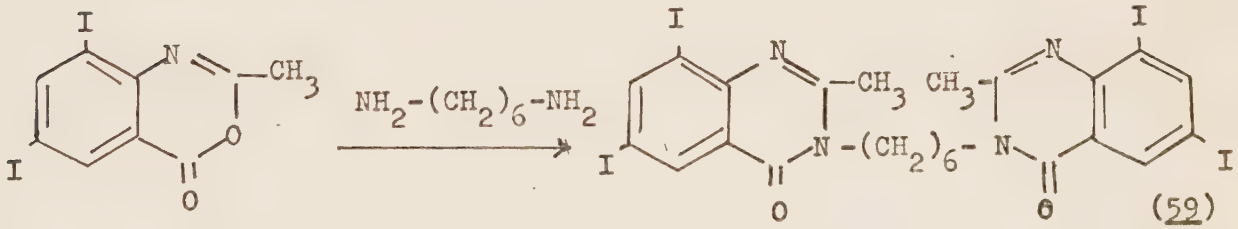


X_1 , X_2 , R_1 , R_2 = tableau IX (40) à (57)

Les acides aminés dibasiques conduisent aux dérivés substitués sur les deux atomes d'azote.Ainsi,avec la lysine on obtient le bis(diiodo-6,8 méthyl-2 one-4 quinazolinyl-3)-1,5 carboxy-1 pentane. Toutefois comme les deux groupes amino de la lysine présentent des pK nettement différents (pK_1 = 8,95 , pK_2= 10,53) nous espérions obtenir,dans des conditions opératoires convenables,successivement le dérivé monosubstitué puis le dérivé disubstitué sur les atomes d'azote. En fait ,seul le dérivé disubstitué a pu être isolé.Ce résultat tend à confirmer que dans le DMF ,un des deux groupes amino normalement protoné en solvant neutre ou à l'état solide, réagit sous la forme non-protonée et que leur pouvoir nucléophile est sensiblement équivalent.



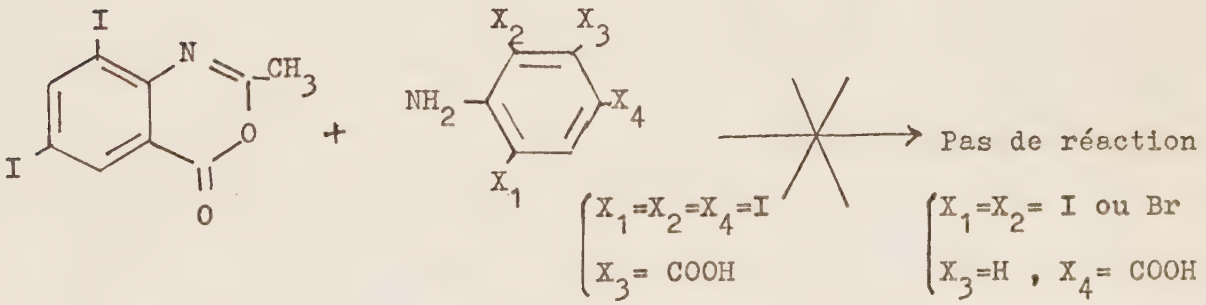
De même,avec une diamine ordinaire telle que l'hexaméthylène diamine et la diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 ,on obtient le bis(diiodo-6,8 méthyl-2 one-4 quinazolinyl-3)-1,6 hexane.



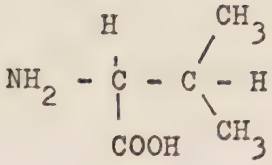
Nous avons ensuite essayé ,mais sans succès,de faire réagir sur la diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 , l'acide amino-4 diiodo-3, benzoïque, l'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque et l'acide amino-4 dibromo-3,5 benzoïque . Il ne se produit pas de réaction même pour des temps de reflux dans le DMF supérieurs à 10 heures;on retrouve la benzoxazinone inaltérée.

On est tenté d'attribuer cette absence de réactivité à la faible basicité de l'atome d'azote de ces acides aminés;son pouvoir nucléophile est fortement diminué par la présence des atomes d'halogènes qui contribuent à empêcher la libre disponibilité du doublet grâce à leur effet inducteur attracteur.En effet,l'acide para aminobenzoïque,de basicité plus élevée, conduit bien à la quinazolone attendue.

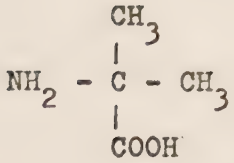
Cependant des arguments basés sur des considérations stéréochimiques et sur certains faits expérimentaux tendent plutôt à attribuer une influence prépondérante au facteur stérique.En effet, la construction d'un modèle moléculaire de la quinazolone dans le cas des amino-acides aromatiques halogénés précédents, montre nettement que la présence des deux gros atomes d'halogène en position oo' par rapport à l'atome d'azote,empêche la fermeture du cycle. Cependant le faible pouvoir nucléophile de cet atome contribue certainement à l'absence de réactivité sinon il devrait apparaître l'amide dont la formation n'a pas été mise en évidence.



Mais le meilleur argument en faveur de l'influence prépondérante du facteur stérique estapporté par l'étude de la réactivité de deux acides α aminés encombrés, la valine et la méthyl-2 alanine, vis à vis de la diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 et de la diiodo-6,8 éthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 .

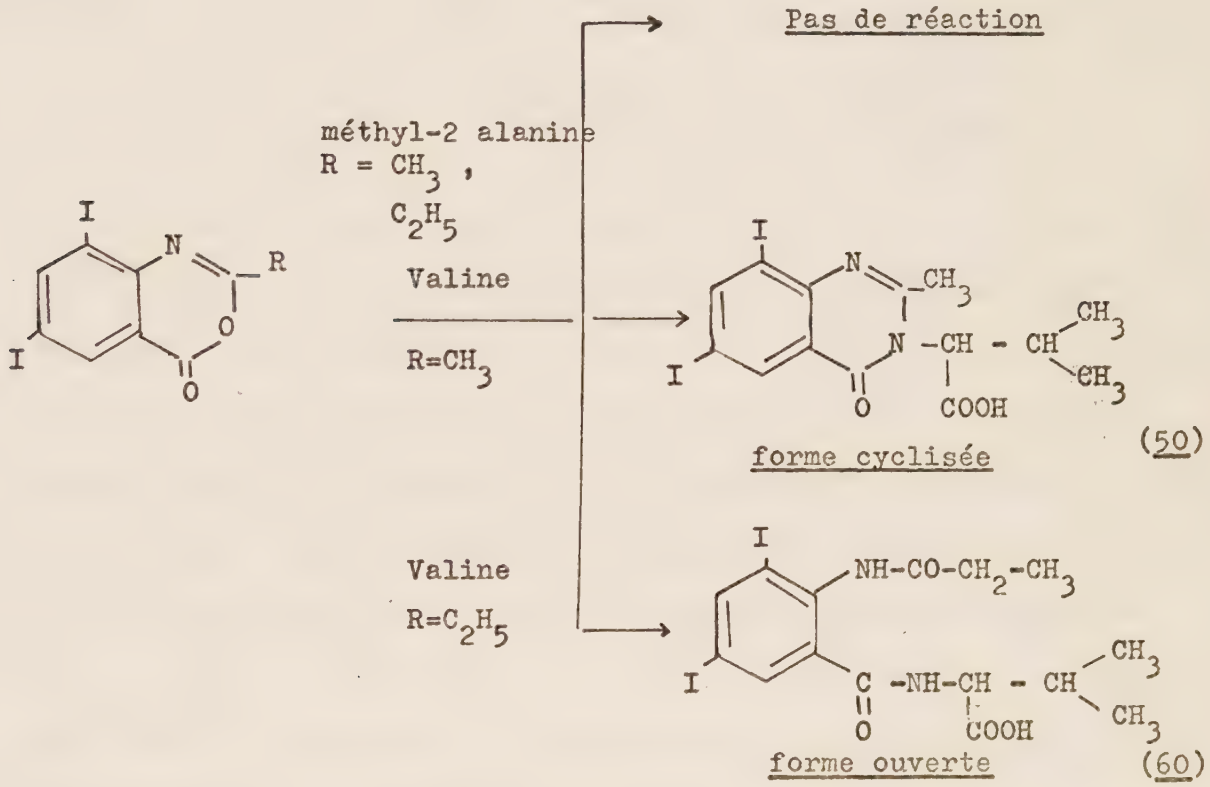


valine



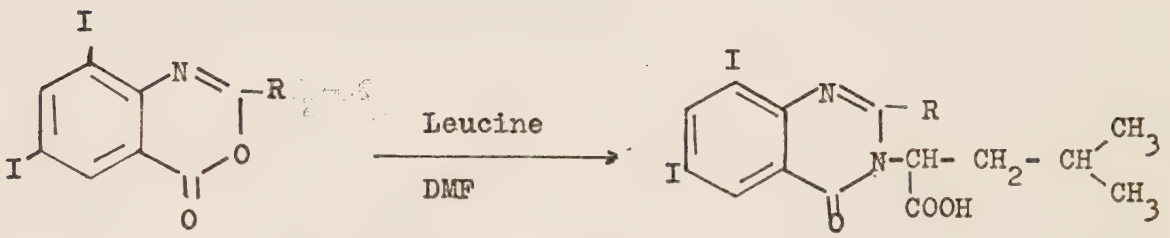
méthyl-2 alanine

La méthyl-2 alanine ne réagit avec aucune des deux benzoxazinones. La valine réagit bien avec la diiodo-6,8 METHYL-2 benzoxazinone-3,1,4 en donnant la quinazolone attendue,par contre,avec la diiodo-6,8 ETHYL-2 benzoxazinone-3,1,4 ,elle donne l'amide non cylisé.

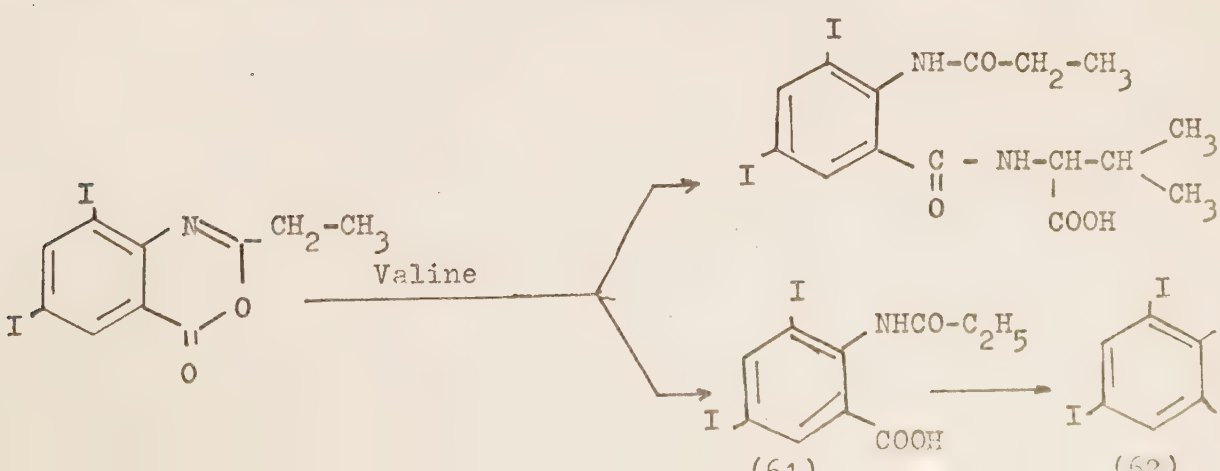


On peut donc admettre que le pouvoir nucléophile de l'atome d'azote de la valine,sensiblement identique à celui des autres acides aminés, est suffisant pour provoquer l'attaque de l'atome de carbone du groupe C=O et aboutir ainsi à l'amide à forme ouverte , mais qu'il y a ensuite empêchement stérique à la fermeture du cycle , du au voisinage du groupe éthyle de la benzoxazinone et du groupe isopropyle de la valine . L'absence de réactivité de la méthyl-2 alanine vis à vis des deux benzoxazinones illustre encore cette influence

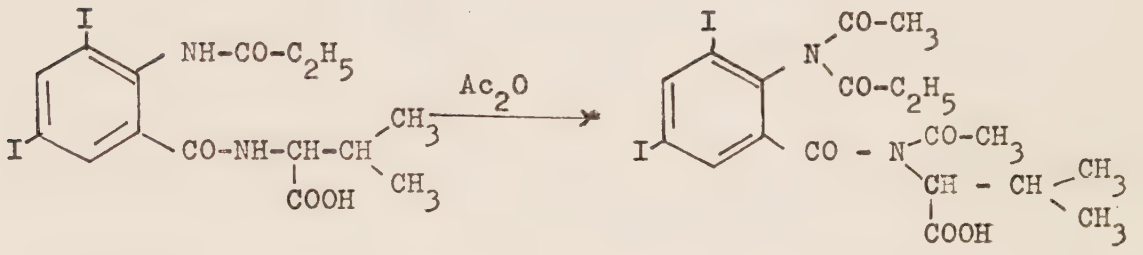
du facteur stérique car le groupe amino étant directement masqué, il n'y a même pas possibilité d'obtenir la forme ouverte.
La leucine,au contraire,dont le groupe isopropyle encombrant est assez éloigné de l'atome d'azote,réagit bien avec les deux benzoxazinones en donnant les quinazolones correspondantes.



Notons également ; qu'au cours de la réaction de la diiodo-6,8 éthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 avec la valine, nous avons réussi à isoler un sous-produit,l'acide diiodo-3,5 anthranilique.Ceci montre qu'il y a eu hydrolyse partielle de la benzoxazinone de départ en acide diiodo-3,5 propionamido-2 benzoïque,suivie d'une désacylation de ce dérivé en acide diiodo-3,5 anthranilique.On peut considérer que l'eau nécessaire à l'hydrolyse provenait du milieu car nous avons utilisé le DMF technique.Toutefois les molécules d'eau peuvent aussi avoir pour origine une deshydratation entre molécules d'acids aminés.C'est cette dernière hypothèse que nous avons d'ailleurs retenue pour interprétér la réactivité de la méthyl-2 pyridoxazinone avec les acides aminés en milieu DMF anhydre .



Lors de nos essais en vue de cycliser par l'anhydride acétique l'amide à forme ouverte obtenu dans le cas de la valine , nous avons observé la formation d'un composé N-acétylé ; les résultats montrent qu'il n'y a pas eu pour autant fermeture du cycle,ce qui confirme bien l'influence certaine de l'encombrement stérique , mais qu'une acétylation s'est réalisée sur les deux atomes d'azote, conduisant au composé diacylé (63)

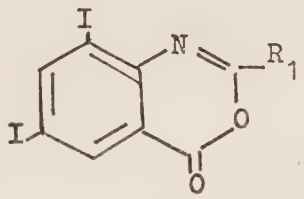


(63)

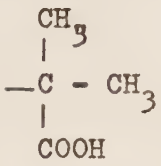
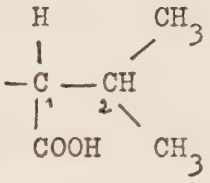
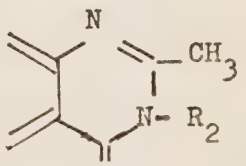
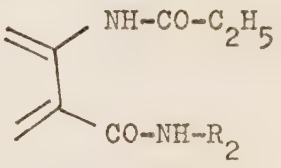
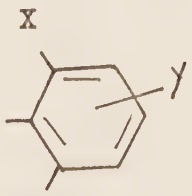
La structure de ce composé a été établi en se basant d'une part sur l'analyse élémentaire et d'autre part,sur l'interprétation des spectres IR et de RMN.L'intégration des pics CH_3,en RMN ,correspond bien à la présence de deux méthyle supplémentaires ,par rapport au produit de départ.

En résumé,la formation des quinazolones à partir d'acides aminés semblent exiger un pouvoir nucléophile suffisant de l'atome d'azote,ainsi qu'un faible encombrement stérique,tant du radical alkyl R_1 de la benzoxazinone,que du radical R_2 de l'acide aminé au niveau du carbone porteur de la fonction amino (Tableau VIII).

TABLEAU VIII



+ $NH_2 - R_2$

R_1	R_2	nucléophilie	structures obtenues
CH_3 ou C_2H_5		FORTE	pas de réaction
CH_3 peu encombrant	 encombré au niveau de C_2	FORTE	 cylisation
C_2H_5 encombrant			 forme ouverte
CH_3 ou C_2H_5	 X = I , Br	FAIBLE	pas de réaction

b - Etudes spectrales IR et de RMN

les spectres dans l'infra-rouge des alkyl-2 (carboxy-R)-3 quinazolones-4 (R = alkyl ou aryl) préparées, présentent 3 bandes caractéristiques ;

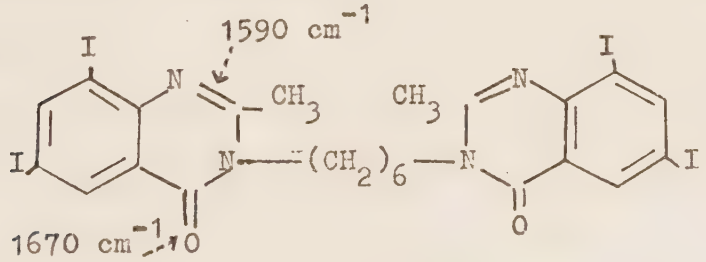
- Une bande C=O à 1680-1640 cm^{-1} , attribuée à la vibration du groupe carbonyle.

- une bande C=N à 1600 - 1590 cm^{-1} due à la vibration de la double liaison carbone-azote.

- une bande C=O due à la présence du groupe carboxyle (COOH) entre 1750-1710 cm^{-1}.

le passage de la structure C-O-C (O) des benzoxazinones à la structure C-N-C (O) des quinazolones se traduit par un abaissement de la fréquence d'absorption du carbonyle puisque l'on est passé d'une forme de type "anhydride" à une forme de type "amide" . De même, la fréquence d'absorption de la liaison C=N des quinazolones par rapport à celle des benzoxazinones varie dans le même sens car l'atome de carbone porteur de l'atome d'azote doublement lié voit son oxygène remplacé par un azote.

La fréquence d'absorption du $CO_{(COOH)}$ a été confirmée par l'étude du spectre du composé (59) qui présente 2 bandes caractéristiques à 1670 cm^{-1} (C=O) et 1590 cm^{-1} (C=N).



(59)

Or les alkyl-2 (carboxy-R)-3 quinazolones-4 présentent toutes 3 bandes caractéristiques , 1600-1590 cm^{-1} , 1680-1640 cm^{-1} ,

et 1750-1710 cm^{-1} .Une simple comparaison permet d'attribuer sans ambiguïté la fréquence 1750-1710 cm^{-1} à la vibration $CO_{(cooH)}$.

D'aprés la valeur de la fréquence du carbonyle CO(-N) on note que l'on peut classer les diverses quinazolones préparées en deux groupes : (I) : ℓ cm^{-1} = 1680/1670 cm^{-1}

(II) : γ cm^{-1} = 1660/1640 cm^{-1}

Toutes les quinazolones du groupe (I) renferment un atome de soufre dans la chaine latérale,la présence de cet atome pouvant expliquer peut-être cet effet hypsochrome.

On observe également une différence importante entre les spectres IR des alkyl-2 diiodo-6,8 benzoxazinones-3,1,4 et des quinazolones correspondantes,les secondes présentant toujours une bande fine et intense se situant à 800-795 cm^{-1} . Cette bande est assez caractéristique car elle n'apparaît que si le cycle quinazolinyle est bien formé.En effet,les formes ouvertes correspondantes,du type amide,ne présentent pas de bande à ces fréquences. La présence ou l'absence de cette bande est d'ailleurs à l'origine d'un procédé d'identification simple et pratique pour déterminer si la cylisation s'est effectivement bien réaliséependant la réaction

Enfin on peut noter que pour les quinazolones dérivées d'acides α aminés,la fréquence de vibration du $CO_{(cooH)}$ est comprise entre 1720 et 1710 cm^{-1} , c'est à dire qu'elle est pratiquement indépendante de la longueur et de la nature de la chaine R_2 . De même,l'étude en RMN révèle que le déplacement chimique de l'atome d'hydrogène du groupe N-$\overset{H}{\underset{cooH}{C}}$- ne dépend pas de la longueur et de la nature de R_2,la valeur moyenne de ce déplacement étant de 5,5 ppm (CF_3COOH).

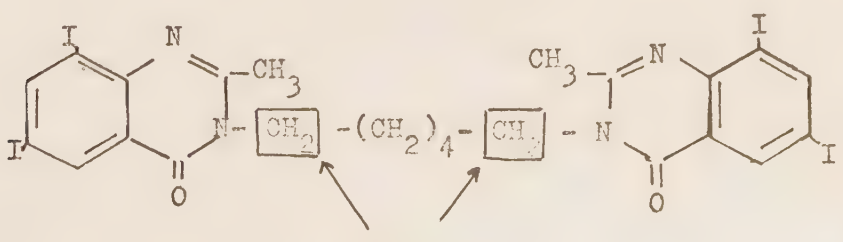
Au contraire,les propriétés spectrales des quinazolones dérivées d'acides aminés du type $NH_2-(CH_2)_n-COOH$ peuvent être rapprochées des propriétés physiques des acides aminés mises en évidence par les travaux de Mc INNES (39) et RUMPF (40).Ces auteurs ont montré que le pK de ce type d'acides aminés tend vers une limite lorsque n tend l'infini,la représentation de ce phénomène , pK = f(1/n),se traduisant par une droite dont l'ordonnée à l'origine fournit la valeur de pK pour n infini .

C'est ainsi que la fréquence de vibration du carbonyle , de même que les déplacements chimiques(exprimés en τ) des atomes d'hydrogène des groupes $\dot{N}-CH_2$ (τ_1) et $-CH_2-COOH$ (τ_2) ,varient suivant une loi identique dont la représentation graphique se traduit ,dans chaque cas, par une droite dont l'ordonnée à l'origine donne respectivement les valeurs de $\nu\ cm^{-1}$, $\tau_{1\infty}$ et $\tau_{2\infty}$ lorsque n tend vers l'infini.

$\nu\ cm^{-1} = f(1/n)$

$\tau = f(1/n)$ (schémas 1 et 2)

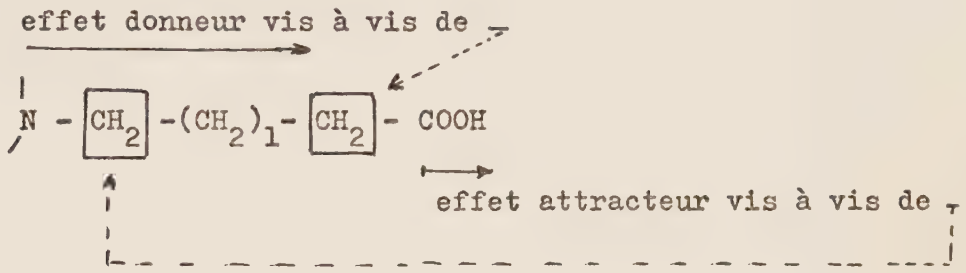
Nous avons attribué pour le groupe de protons $\dot{N}-CH_2$, un déplacement chimique de l'ordre de 4 à 5 ppm,par analogie avec le déplacement chimique du groupe $\dot{N}-CH_2$ du composé 59 qui montre sans ambiguïté que ces atomes d'hydrogène apparaissent à 4,42 ppm (CF_3COOH) En conséquence le groupe de déplacements chimiques des protons CH_2-COOH est ainsi déterminé indirectement et se situe de 3,4 à 2,4 ppm.



(59)

4,42 ppm

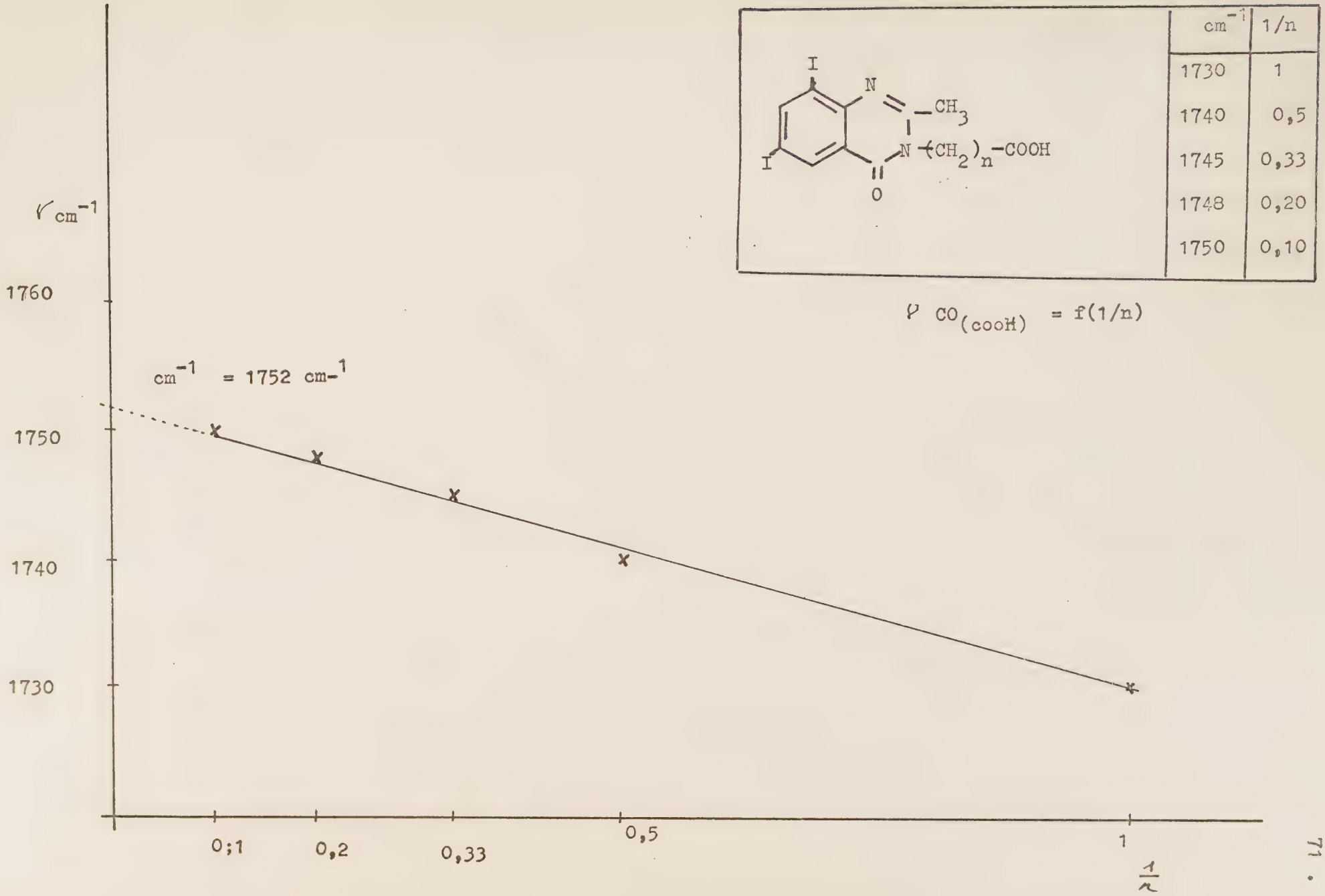
En fait,ces relations doivent traduire un phénomène identique, d'une part l'influence décroissante de l'effet inducteur attracteur du groupe carboxyle vis à vis des atomes d'hydrogène du groupe $N-CH_2$, d'autre part l'influence croissante de l'effet inducteur donneur du radical $N-CH_2-(CH_2)_1-$ vis à vis des atomes d'hydrogène du groupe CH_2-COOH



SCHEMA 1

cm^{-1}	1/n
1730	1
1740	0,5
1745	0,33
1748	0,20
1750	0,10

$\nu\ CO_{(cooH)} = f(1/n)$



δ ppm $N-CH_2$	τ ppm $N-CH_2$	δ ppm $CH_2(COOH)$	τ ppm $CH_2(COOH)$	1/n
5,10	4,9	5,10	4,9	1
4,69	5,3	3,40	6,6	0,5
4,50	5,50	2,90	7,10	0,33
4,42	5,58	2,60	7,40	0,20
4,24	5,76	2,42	7,58	0,10

$\tau_{ppm(CH_2COOH)} = f(1/n)$

$\tau_{ppm(N-CH_2)} = f(1/n)$

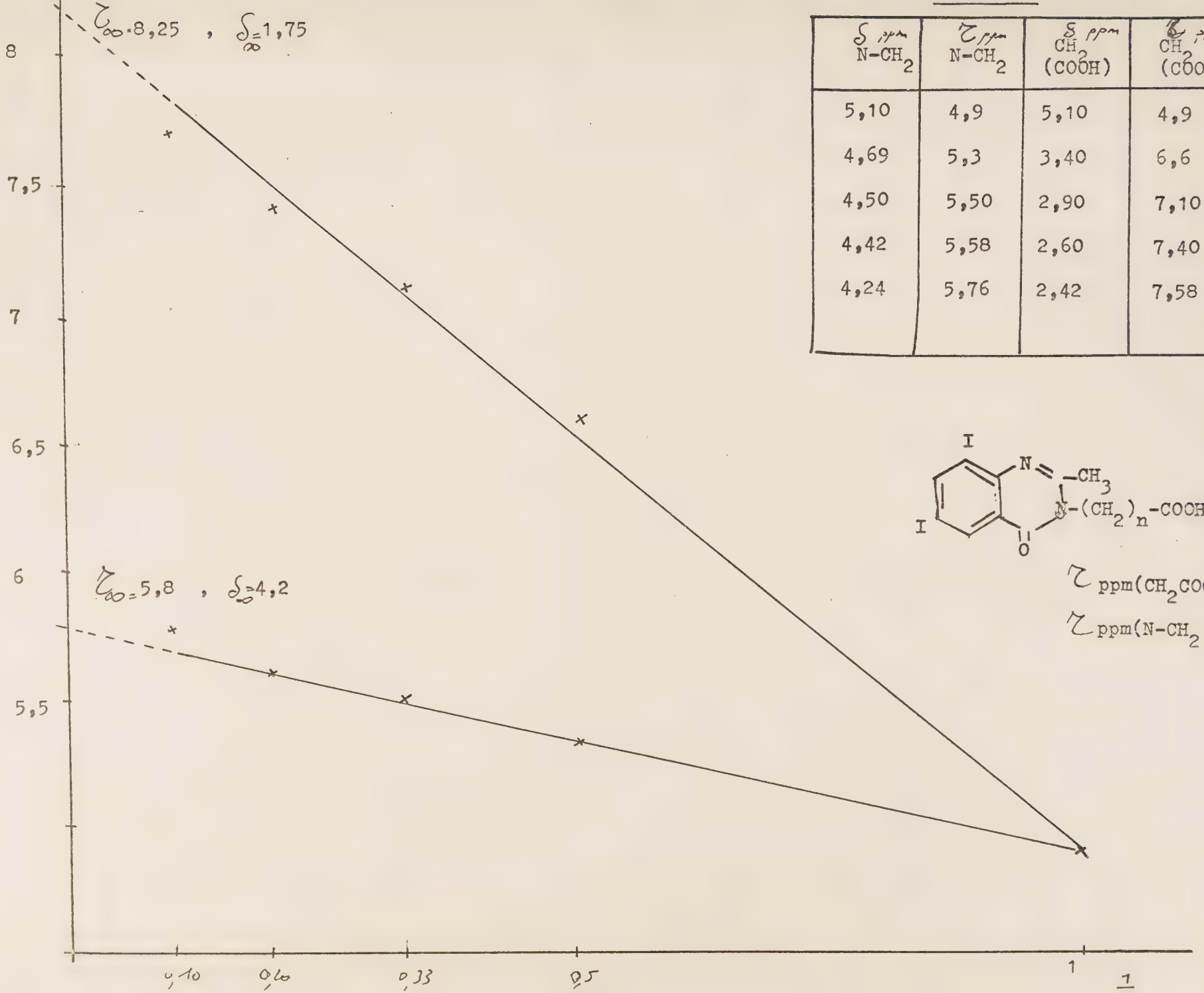
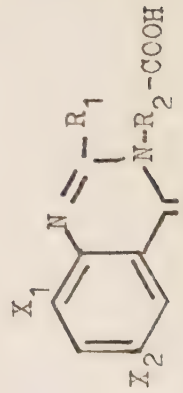


TABLEAU IX

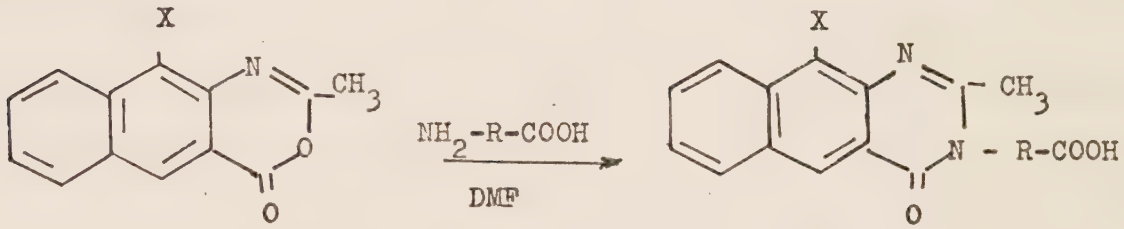
N°	X_1	X_2	R_1	R_2	F°C	IR (ν cm^{-1})				RMN (δ ppm)		
						CO	CN	CO(COOH)	bande fine et intense	N-CH-COOH	N-CH_2-	CH_2-COOH
0	H	I	CH_3	-CH-$(CH_2)_2$-S-CH_3	227	1675	1600	1710	798	5,58	-	-
1	I	I	CH_3	-CH_2-	260	1650	1590	1730	798	5,10	-	-
2				-$(CH_2)_2$-	258	1640	1590	1740	798	-	4,69	3,40
3				-$(CH_2)_3$-	225	1640	1597	1745	798	-	4,50	2,90
4				-$(CH_2)_5$-	186	1640	1590	1748	798	-	4,42	2,60
5				-$(CH_2)_{10}$-	155	1640	1590	1750	798	-	4,24	2,42
6				-CH-CH_2-SH		1670	1590	1720	790	5,62		
7				-CH_2-CH_2-SO_3H		1690	1590	-	792			
8				-CH-$(CH_2)_2$-S-CH_3	196	1680	1590	1720	798	5,62		
9				-CH-$(CH_2)_2$-S-CH_2-C$_6$H$_5$	194	1670	1590	1710	798	5,35		
0				-CH-$CH(CH_3)_2$	249	1665	1590	1715	798	4,70		
1				-CH-CH_2-C$_6$H$_4$-OH	280	1640	1590	1710	798	5,30		
2				-CH(C$_6$H$_5$)-CH_3	280	1660	1590	1710	798	-		
3				-CH-CH_2-$CH(CH_3)_2$	200	1655	1590	1720	795	5,10		
4	I	I	C_2H_5	-CH-CH_3	232	1665	1598	1720	798	5,42		
5				-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3	205	1680	1595	1715	795	5,61		
6				-CH-CH_2-$CH(CH_3)_2$	146	1660	1590	1720	790			
7			C_3H_7	-CH-CH_2-C$_6$H$_5$	208	1640	1590	1745	798			



4 - BENZO(g)QUINAZOLONES-4 et PYRIDO(2,3-e) PYRIMIDINONES-4

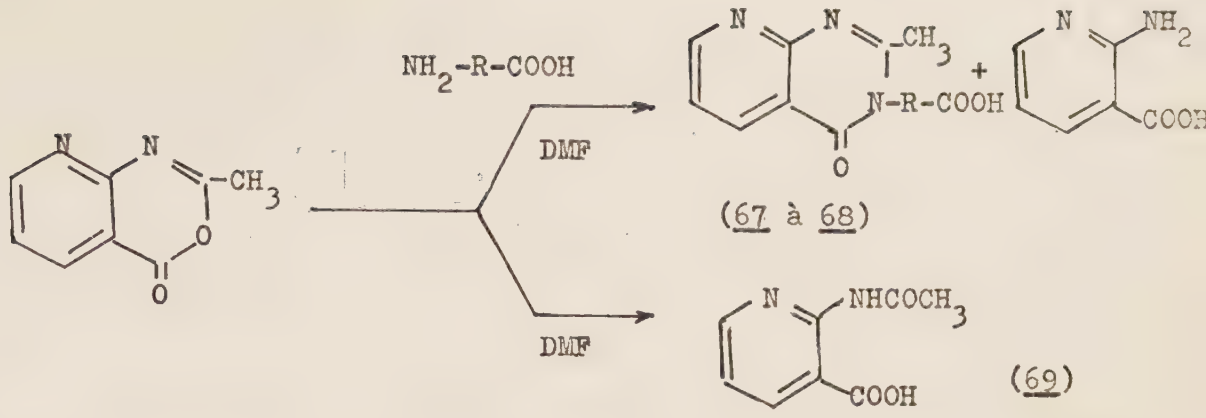
Nous avons étendu l'étude de la réactivité des benzoxazinones vis à vis des acides aminés en milieu de DMF aux naphtoxazinones-3,1,4 et aux pyridoxazinones-3,1,4 .

La méthyl-2 naphtoxazinone-3,1,4 et la iodo-10 méthyl-2 naphtoxazinone-3,1,4 réagissent sur les acides aminés en milieu de DMF, pour donner les (carboxy-R)-3 méthyl-2 benzo(g)quinazolones-4 et les (carboxy-R)-3 iodo-10 méthyl-2 benzo(g)quinazolones-4

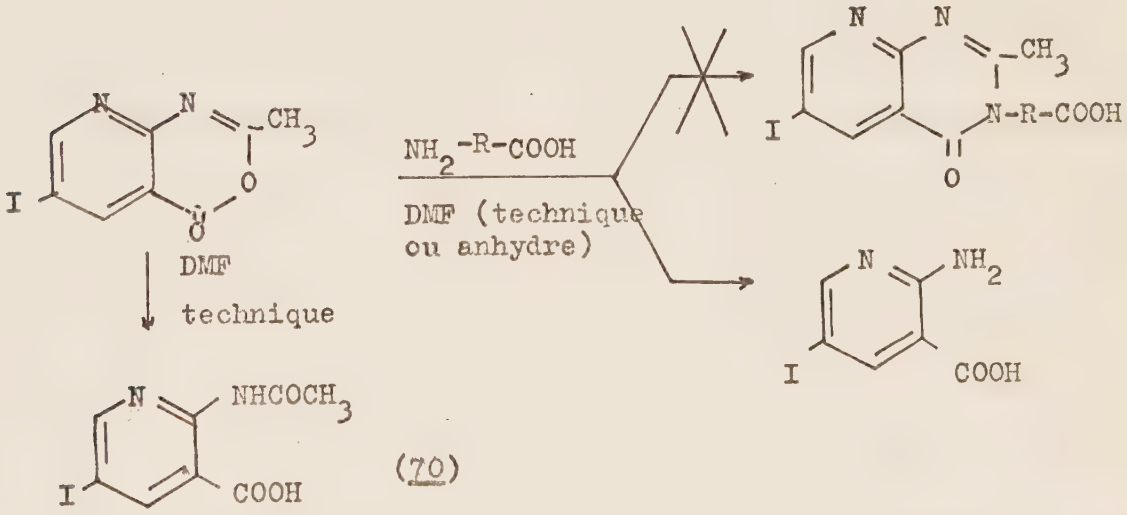


X = I , H (64 à 66)

De même,la méthyl-2 pyridoxazinone-3,1,4 réagit avec les acides aminés en milieu de DMF pour donner les (carboxy-R)-3 méthyl-2 pyrido(2,3-e) pyrimidinones-4 . Mais nous avons constaté que la méthyl-2 pyridoxazinone-3,1,4 est sensible à l'hydrolyse, et dans nos conditions opératoires ,à la désacétylation. En effet, l'action des acides aminés sur la méthyl-2 pyridoxazinone-3,1,4 conduit toujours, d'une part aux (carboxy-R)-3 méthyl-2 pyrido(2,3-e) pyrimidinones-4 et d'autre part,à un sous-produit,l'acide amino-2 nicotinique qui provient vraisemblablement d'une hydrolyse suivie d'une désacétylation de la pyridoxazinone-3,1,4 de départ. Nous avons vérifié que cette pyridoxazinone,au reflux dans le DMF technique conduit à l'acide acétylamino-2 nicotinique .

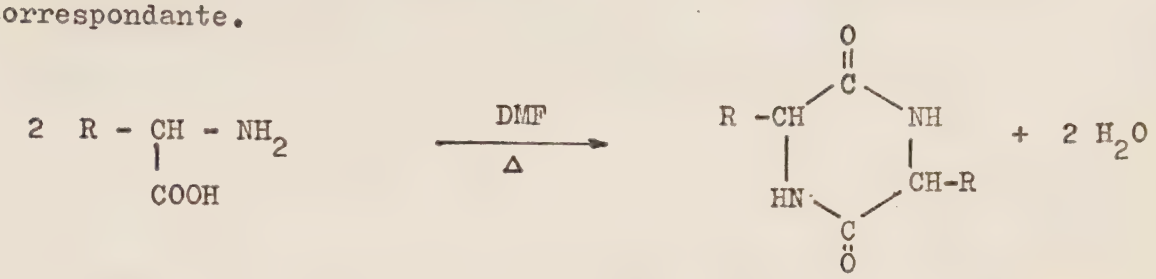


Nous avons observé que la iodo-6 méthyl-2 pyridoxazinone-3,1,4 est encore plus sensible à l'hydrolyse et à la désacétylation puisqu'il ne nous a pas été possible de mettre en évidence la formation des (carboxy-R)-3 iodo-6 méthyl-2 pyrido(2,3-e) pyrimidinones-4 et que le seul produit isolé est l'acide iodo-5 amino-2 nicotinique .
Par suite de cette forte sensibilité à l'hydrolyse,la conservation de la iodo-5 méthyl-2 pyridoxazinone-3,1,4 doit se faire en dessicateur

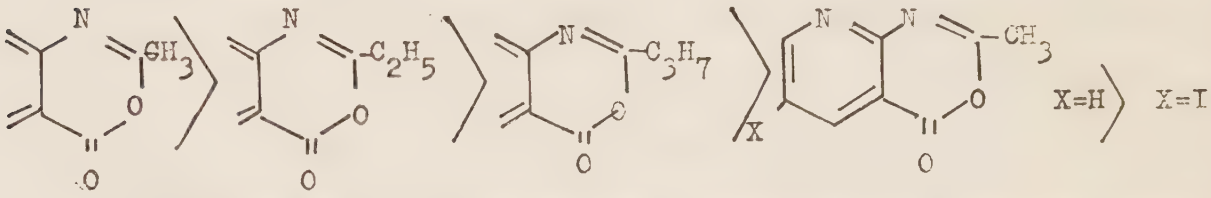


Les essais réalisés dans le DMF anhydre aboutissant aux mêmes résultats,on peut expliquer cette anomalie apparente en admettant que les molécules d'eau nécessaires à l'hydrolyse proviennent d'une deshydratation entre molécules d'acides aminés,sous l'influence de la chaleur;En effet,on sait que les α amino-acides ordinaires se cyclisent facilement par déshydratation à température élevée en dicétopipérazines.Nous avons vérifié qu'un simple chauffage à reflux

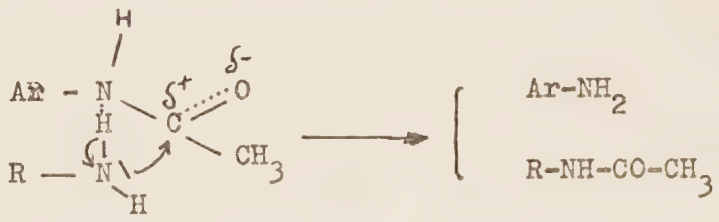
d'un acide aminé dans le DMF donnait bien la dicétopipérazine correspondante.



Enfin,on peut noter,pour les différentes oxazinones étudiées, que la résistance à l'hydrolyse suit la séquence suivante ,la diiodo-6, méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 restant pratiquement inaltérée même après un reflux de plusieurs heures dans le DMF technique.



En résumé,on doit admettre que l'hydrolyse des pyridoxazinones s'effectue simplement sous l'influence de l'eau présente dans le DMF technique . Lorsqu'on utilise le DMF anhydre,l'origine de l'eau nécessaire à l'hydrolyse est vraisemblablement la deshydratation des molécules d'acides ∝ aminés. Toutefois il faut admettre que la désacétylation doit s'effectuer par un transfert du groupe acétyle de la pyridoxazinone à l'acide aminé,par suite de la basicité de l'amine.

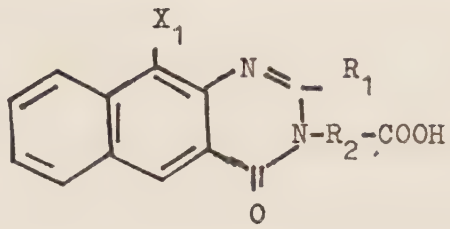


On peut considérer que le doublet libre de l'atome d'azote de l'acide aminé attaque l'atome de carbone porteur du groupe C=O,qui est le point de faible densité électronique,avec comme conséquence

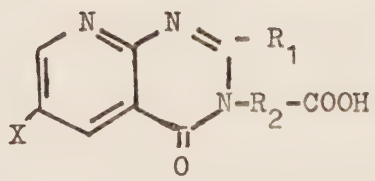
un transfert cyclique des doublets concernés,provoquant ainsi un échange du groupe acétyle et formation de l'acide amino-2 nicotinique ainsi que du dérivé acétylé de l'acide aminé.

Les spectres IR des benzo(g)quinazolones et pyrido(2,3-d) pyrimidinones montrent une similitude certaine avec les spectres IR des quinazolones.En particulier,on note la présence d'une bande à 1680 cm^{-1}, attribuable à la vibration du carbonyle (CO- N) , ainsi que d'une bande C=N à 1595 cm^{-1} et enfin d'une bande $CO_{(cooH)}$ dans la région 1730-1720 cm^{-1} . La présence d'une bande fine dans la région 800-795 cm^{-1} du spectre IR des quinazolones se retrouve dans celui des benzo(g)quinazolones et pyridopyrimidinones à 800-795 cm^{-1},mais il n'est pas possible d'attribuer avec certitude son origine à la fermeture du cycle,car les composés de départ, les naphtoxazinones et pyridoxazinones,présentent également dans la même région,de nombreuses bandes fines et intenses.

TABLEAU X



Nº	X_1	R_1	R_2	F°C	IR (ν cm^{-1})				δ ppm
					CO	CN	CO_{cooh}		$N-CH_{cooh}$
64	H	CH_3	$CH-(CH_2)_2-S-CH_3$	210°	1680	1595	1720	785	5,20
65	I	CH_3	$CH-(CH_2)_2-S-CH_3$	223	1675	1600	1710	790	5,22
66	"	"	$CH-CH_3$	265	1680	1650	1740	780	5,10



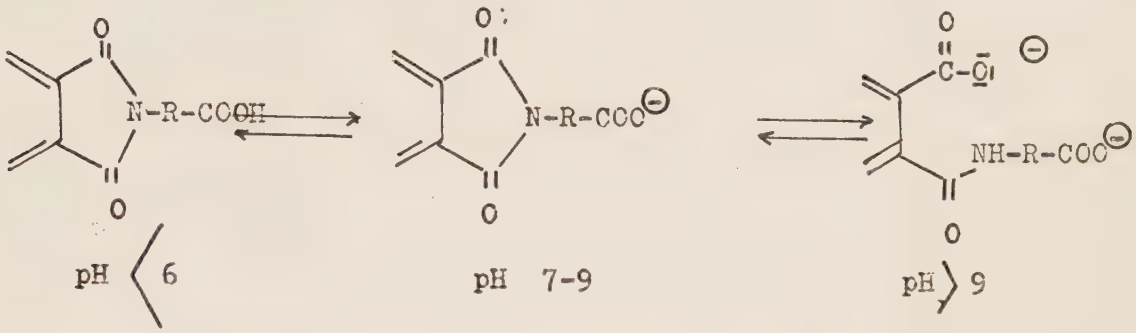
Nº	X_1	R_1	R_2	F°C	IR (ν cm^{-1})				δ ppm
					CO	CN	CO_{cooh}		
67	H	CH_3	$-CH_2-$	280	1680	1595	1735	800	5,30
68	"	"	$-CH(CH_2)_2-S-CH_3$	208	1680	1595	1730	800	5,30

5 - COMPARAISON DE LA REACTIVITE DES BENZOXAZINONES ET DE L'ANHYDRIDE TETRAIODOPHTALIQUE VIS A VIS DES ACIDES AMINES

Nous pouvons rapprocher la réactivité des benzoxazinones et des acides aminés en milieu aqueux ou de DMF, de celle de l'anhydride tétraiodophtalique avec les acides aminés dans les mêmes milieu. En effet, l'anhydride tétraiodophtalique réagit sur les acides aminés en donnant des tétraiodophtalimides N-substitués. Déjà , STRAIN et DEC (41) avaient synthétisé des tétraiodophtalimides dérivés d'amines aliphatiques. Puis BRIEVA ALVARADO et coll. ont synthétisé des tétraiodophtalimides dérivés d'amino-sulfamides (13) et de l'acide para-aminobenzoïque (42). Enfin JUNKMANN et PRIEWE (43). ont préparé des tétraiodophtalimides dérivés de quelques acides aminés (glycocolle - alanine - leucine - dibromo-3,5 hydroxy-4 phénylalanine) en réalisant la condensation dans le DMF par chauffage des réactifs à 90ºC pendant plusieurs heures.

De notre côté, nous avons provoqué la condensation de l'anhydride tétraiodophtalique et d'acides aminés, par agitation rapide pendant quelques heures d'une suspension d'anhydride tétraiodophtalique au sein d'une solution aqueuse d'un tampon d'acide aminé, à la température de 60/70ºC . Le tampon fixant le pH au environ de 10 et servant de réactif est constitué par un mélange équimolaire d'acide aminé et de son sel de sodium. Après réaction, les tétraiodophtalimides N-substitués sont précipités par passage en milieu acide .

En effet,nos observations laissent supposer l'existence en phase aqueuse alcaline d'un équilibre entre 3 structures dont les proportions dépendent du pH .



pH 7-9 : existence d'un sel légèrement soluble

pH < 6 : existence de la forme acide pratiquementinsoluble

pH > 9 : ouverture du cycle imido et formationd'un sel dibasique soluble

Nous avons pu montrer que le sel monobasique des phtalimides N-substitués en solution dans un mélange hydrométhanolique subit lentement une hydrolyse lorsqu'on ajoute 1 équivalent de soude .Expérimentalement,on observe une augmentation instantanée du pH dés l'addition de soude , le pH se fixant vers 10,6 . Puis on note une décroissance lente en fonction du temps,avec arrêt vers 7,7 aprés 15 heures de réaction à 20ºC.La chute de pH observée correspond bien à l'hydrolyse du cycle imido par les ions OH^- . Lorsque l'équivalent de soude a été utilisé,la stabilisation du pH indique la fin de l'ouverture du cycle(schéma 3)

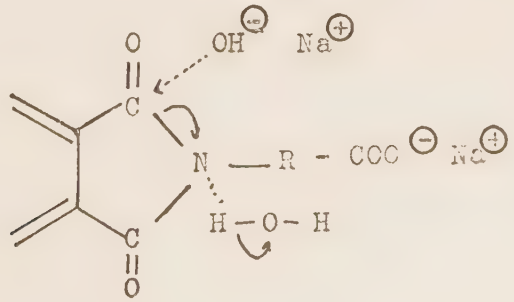
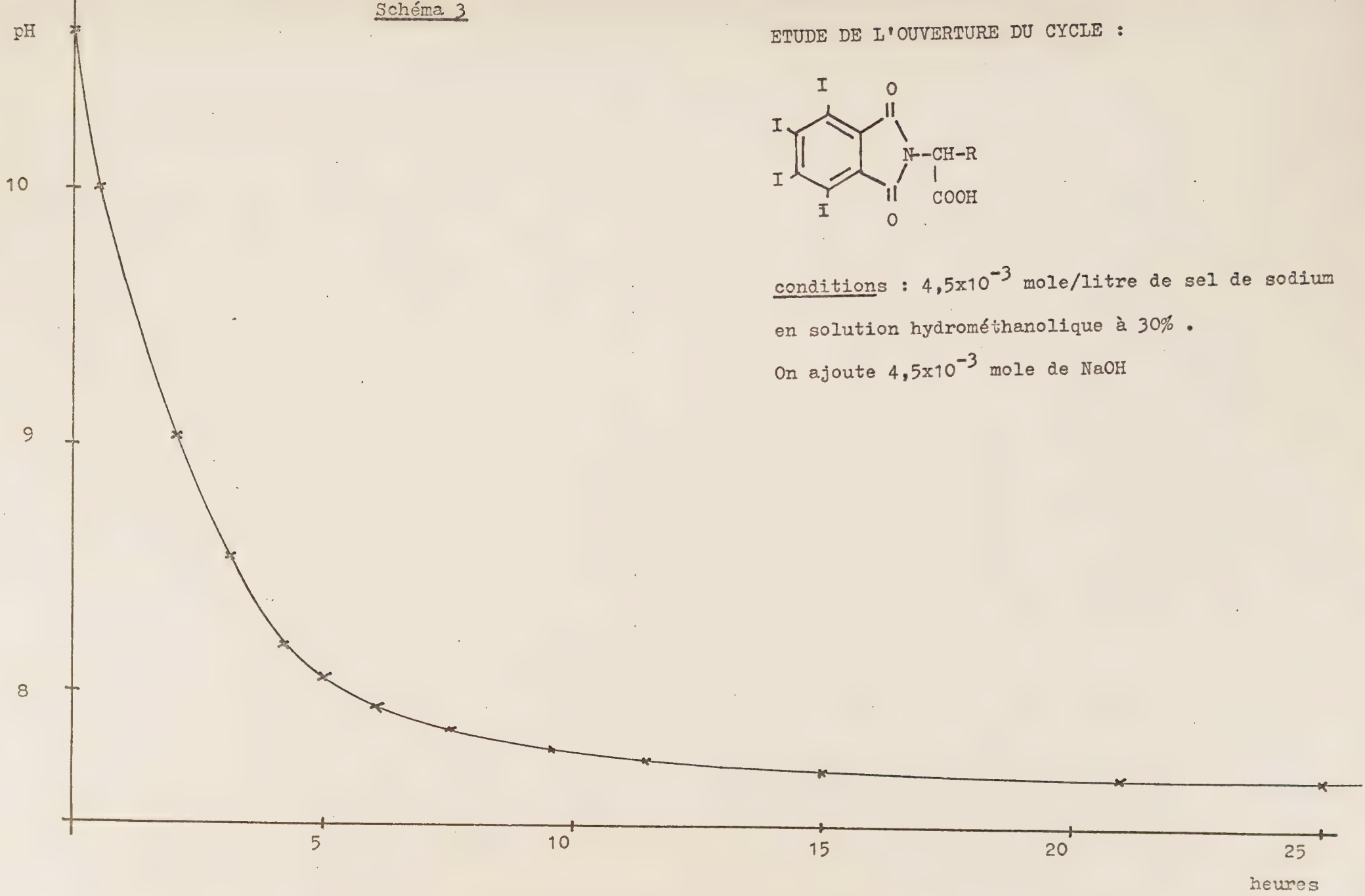


Schéma 3

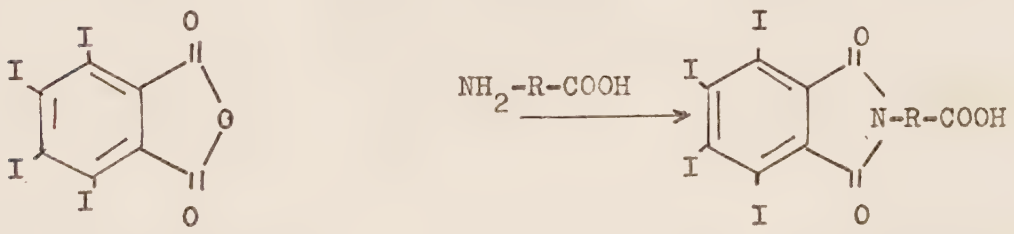


ETUDE DE L'OUVERTURE DU CYCLE :

conditions : $4,5 \times 10^{-3}$ mole/litre de sel de sodium en solution hydrométhanolique à 30% .

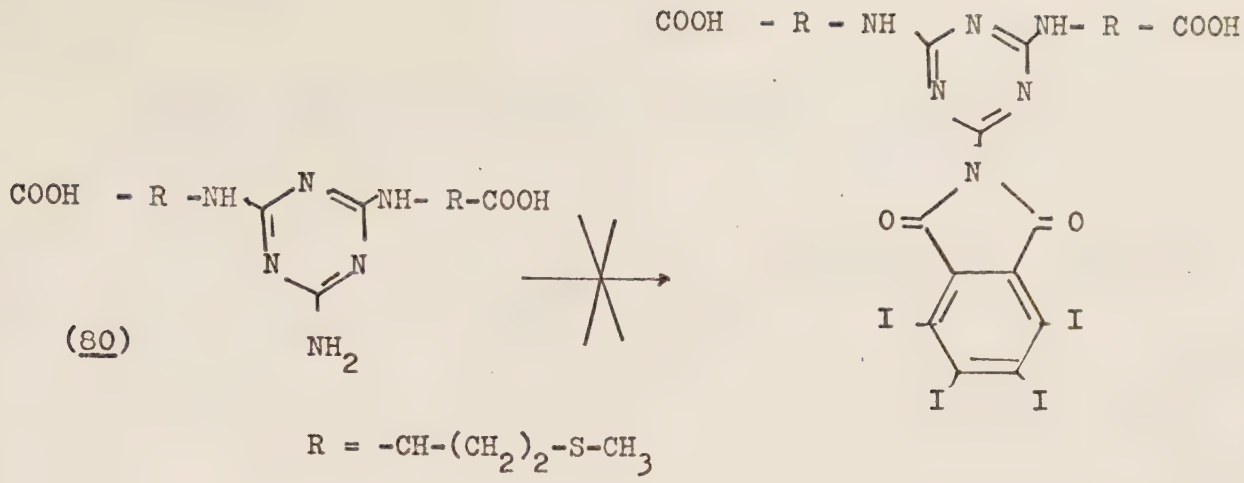
On ajoute $4,5 \times 10^{-3}$ mole de NaOH

L'étude comparative de la réactivité des alkyl-2 diiodo-6,8 benzoxazinones-3,1,4 et de l'anhydride tétraiodophtalique vis à vis des acides aminés montre une différence certaine suivant les réactifs mis en œuvre.C'est ainsi que l'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque, trés encombré au niveau du groupe amino et peu nucléophile, ne réagit pas ni avec les benzoxazinones ni avec l'anhydride tétraiodophtalique , tant en milieu aqueux alcalin qu'en milieu de DMF ?. D'autre part,la méthyl-2 alanine qui ne réagit pas avec les alkyl-2 diiodo-6,8 benzoxazinones-3,1,4 ,donne bien avec l'anhydride tétraiodophtalique,le tétraiodophtalimide N-substitué attendu.Il en est de même avec la valine,qui pourtant,avec la diiodo-6,8 éthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 conduit à la forme ouverte.Cette réaction s'effectue avec tous les amino-acides ordinaires .



(71 à 79)

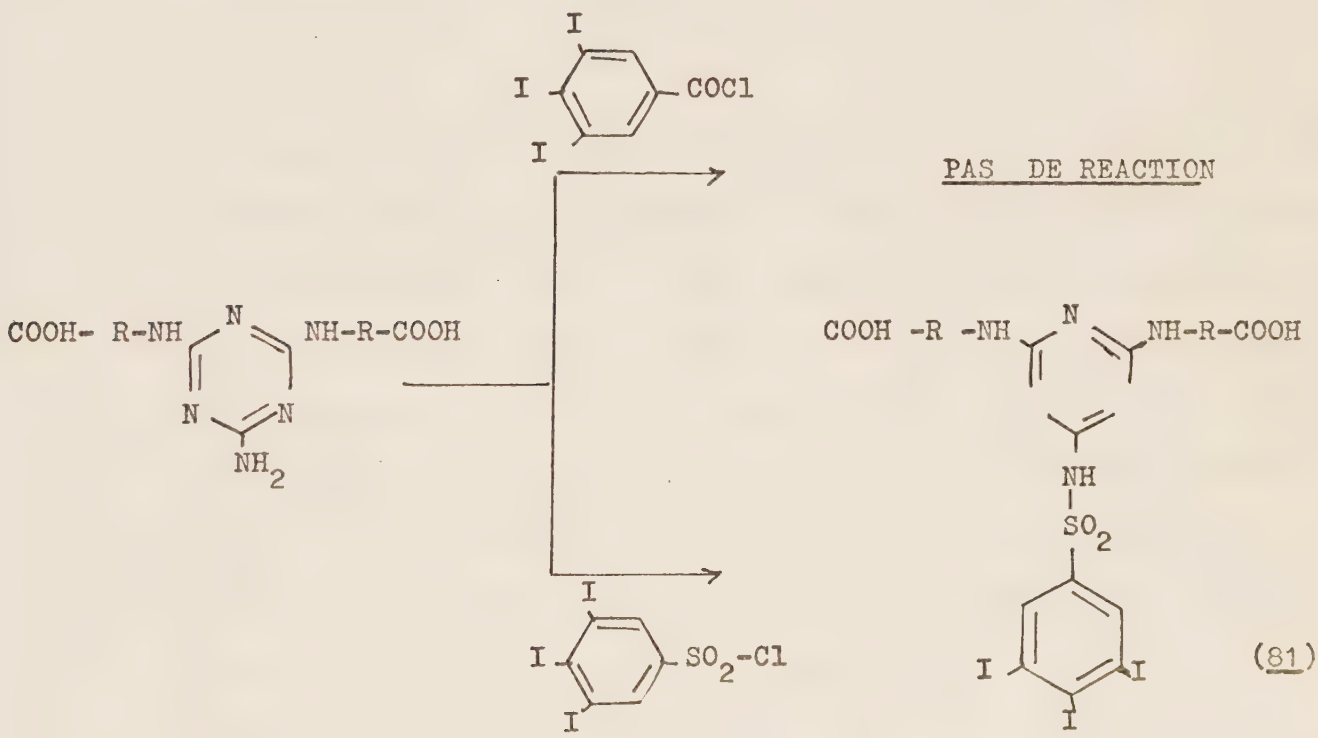
Il semble donc que l'influence du facteur stérique soit moins important dans le cas de l'anhydride tétraiodophtalique que dans le cas des alkyl-2 diiodo-6,8 benzoxazinones-3,1,4 . On peut attribuer cette différence de comportement au fait que le site réactif de l'anhydride est beaucoup plus dégagé que celui des benzoxazinones, ce qui entraîne une approche plus aisée du pôle réactif par le groupe amino.Mais le pouvoir nucléophile de l'amine doit également intervenir.En effet,nous devons signaler que l'anhydride tétraiodophtalique ne réagit pas avec l'amino-2 bis N[(carboxy-1' méthylthio-3' propyl amino]-4,6 s-triazine , amino-acide particulier trés peu nucléophile.



(80)

R = -CH-$(CH_2)_2$-S-CH_3

Le pouvoir nucléophile trés faible de cet amino-acide est encore illustré par le fait qu'il ne réagit pas avec le chlorure de l'acide triiodo-3,4,5 benzoïque en donnant l'amide correspondant . Par contre ,avec le sulfochlorure de l'acide triiodo-3,4,5 benzoïque, le sulfonamide est bien obtenu.

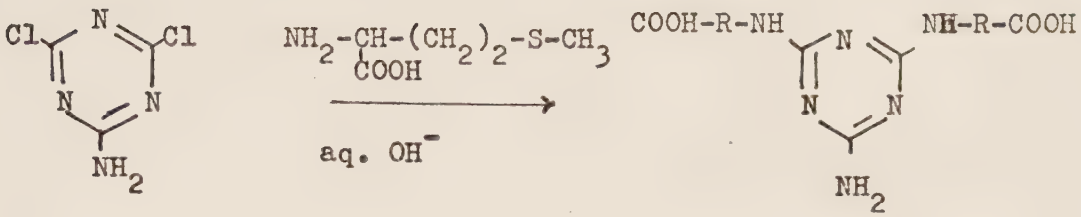


(81)

Cette faible réactivité est à rapprocher de celle qui a été observée dans le cas des amino- s- triazines qui ne donnent pas de dérivés avec les chlorures ou anhydrides d'acides carboxyliques , mais seulement avec les chlorures d'acides sulfoniques.

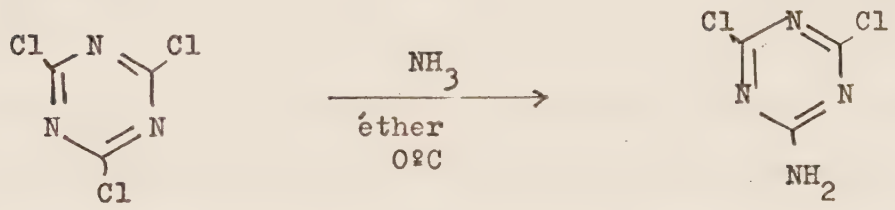
Le composé 80 a été préparé par action de la méthionine en milieu

aqueux alcalin sur l'amino-2 dichloro-4,6 s-triazine.

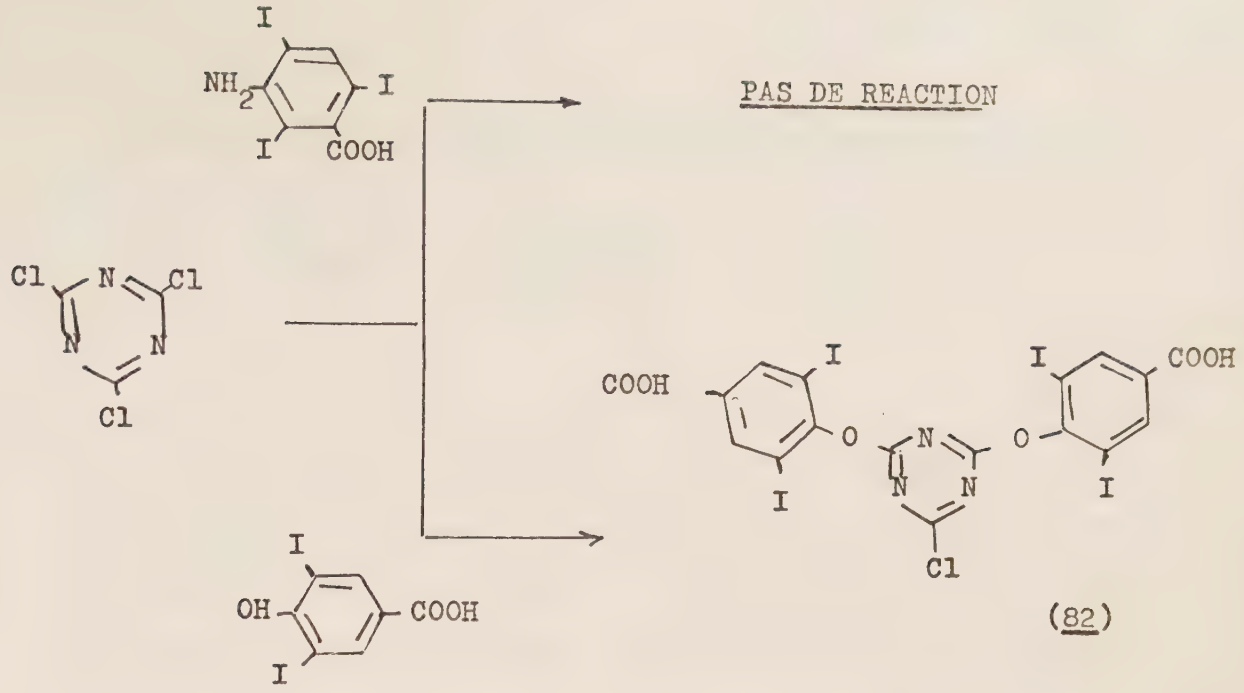


R = $-\underset{|}{CH}-(CH_2)_2-S-CH_3$

L'amino-2 dichloro-4,6 s-triazine est obtenu par action de l'ammoniac en solution éthérée,vers 0ºC, sur le chlorure de cyanuryle (44).



Remarquons que,si les acides aminés et en particulier la méthionine réagissent bien avec le chlorure de cyanuryle ou l'amino-2 dichloro-4,6 s-triazine,par contre l'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque, peu nucléophile et très encombré au niveau de l'atome d'azote,ne réagit pas avec le chlorure de cyanuryle pour donner le dérivé de substitution .Cette absence de réactivité est à attribuer beaucoup plus à la faible basicité et au faible pouvoir nucléophile de l'atome d'azote plutôt qu'à l'encombrement stérique puisque les phénols iodés en oo' de l'atome d'oxygène , ainsi que l'acide para-aminobenzoïque,plus nucléophile que les amines iodées,donnent bien les dérivés substitués correspondants.



La réaction avec les phénols iodés s'effectue simplement en milieu aqueux alcalin.Pour obtenir les dérivés de substitution avec les amines aromatiques carboxyliques iodées nous avons essayé , mais sans succès ,des conditions opératoires variées (solvants - températures - temps de contact etc). Notons cependant,que la réaction en milieu de DMF conduit instantanément ,avec l'acide triiodo-2,4,6 benzoïque,à la formamidine correspondante que nous avons isolé sous forme de chlorhydrate.

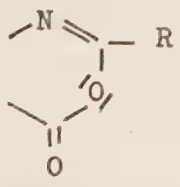
Cette formamidine a déjà été décrite par PRIEWE et POLJAK (45) qui l'ont obtenue en faisant réagir l'acide triiodo-2,4,6 benzoïque dans un excès de DMF, en présence de ICH_2-SO_2-Cl ou de $POCl_3$, pendant 1 heure à la température de 60ºC .

Dans notre réaction le chlorure de cyanuryle a donc joué le rôle de deshydratant vis à vis de la fonction amine et du groupe CO du DMF .Ceci est d'ailleurs à rapprocher du fait que le chlorure

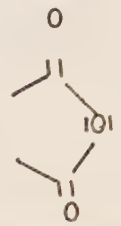
de cyanuryle peut déshydrater facilement les amides aromatiques en nitriles (46).

$$Ar\text{-}CONH_2 \xrightarrow{C_3N_3Cl_3} Ar\text{-}C \equiv N$$

En conclusion de cette étude ,nous avons montré que le comportement des alkyl-2 diiodo-6,8 benzoxazinones-3,1,4 et de l'anhydride tétraiodophtalique,vis à vis des acides aminés, est sensiblement différent malgré l' analogie de structure des deux sites réactifs.



oxazinone



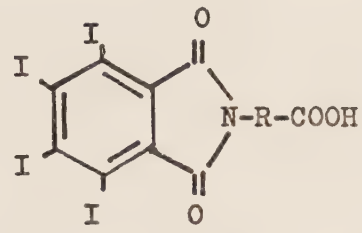
anhydride

Dans le cas des oxazinones,l'influence du facteur stérique semble prépondérante,alors que dans le cas de l'anhydride tétraiodophtalique le pouvoir nucléophile de l'amine considérée semble jouer un rôle prépondérant puisque certaines amines, peu nucléophiles et assez encombrées ne réagissent pas et que les acides aminés encombrés et trés nucléophiles réagissent.

Le faible pouvoir nucléophile de l'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque est d'ailleurs illustré par sa non-réactivité avec le chlorure de cyanuryle,alors que dans les mêmes conditions opératoires, les phénols iodés,de même encombrement,ou l'acide para-aminobenzoïque, plus nucléophile,conduisent bien aux dérivés de substitution.

Les différences de comportement se retrouve dans l'étude comparative des spectres IR des alkyl-2 diiodo-6,8 (carboxy-R)-3 quinazolones-4 et des tétraiodophtalimides N-substitués.
L'examen des spectres IR de ces derniers montre que les fréquences de vibration des groupes $C=O_{(COOH)}$ restent sensiblement constantes (1710-1695 cm^{-1}) et qu'en particulier la loi linéaire mise en évidence dans le cas des quinazolones dérivées des acides aminés du type $NH_2-(CH_2)_n-COOH$ n'est pas observée. On peut attribuer cette différence à la présence sur le noyau aromatique des 4 atomes d'iode dont les effets inducteurs et mésomères doivent contribuer à niveler l'effet inducteur propre au groupe carboxylique (Tableau XI).

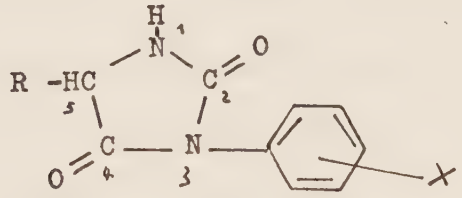
TABLEAU XI



Nº	R	F°C	ν cm^{-1} CO	ν cm^{-1} CO cooH
71	$-CH_2-$	345	1760	1710
72	$-(CH_2)_2-$	306	1770	1700
73	$-(CH_2)_3-$	300	1755	1695
74	$-(CH_2)_5-$	298	1755	1695
75	$-(CH_2)_{10}-$	236	1765	1700
76	$-C(CH_3)_2$	306	1770	1700
7Φ	$-CH-CH(CH_3)_2$	306	1770	1700
78	$CH-CH_2$	286	1770	1700
79	$CH-(CH_2)_2-S-CH_3$	278	1770	1700

B IMIDAZOLIDINE-DIONES-2,4

Nous avons synthétisé des alkyl-5 aryl-3 imidazolidine-diones-2,4 par cyclisation d'urées substituées asymétriques dérivées d'acides aminés.



Les urées asymétriques ont été obtenues par action d'un isocyanate iodé sur les acides aminés.

Nous avons ensuite examiné les spectres de RMN et IR des composés obtenus.

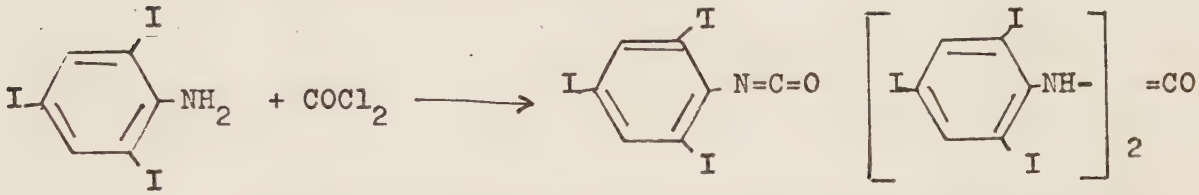
1 - SYNTHESE DES UREES ASYMETRIQUES A PARTIR DES ISOCYANATES

2 - FORMATION D'ALKYL-5 ARYL-3 IMIDAZOLIDINE-DIONES-2,4

3 - ETUDES SPECTRALES EN IR ET DE RMN

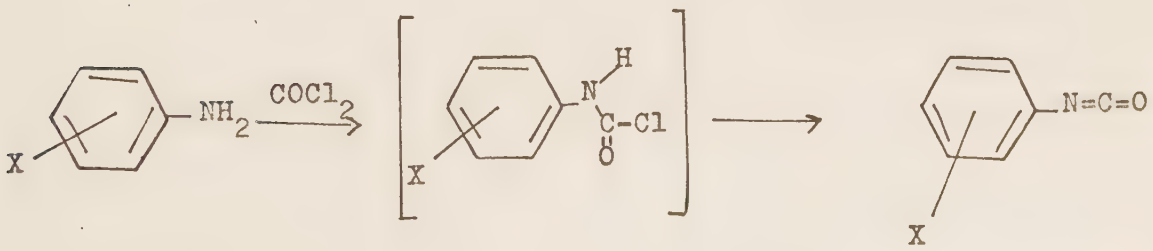
1 - SYNTHESE DES UREES ASYMETRIQUES A PARTIR DES ISOCYANATES

Des isocyanates iodés ont déjà été isolés.C'est ainsi que JOHNSON (47)a formé l'isocyanate de triiodo-2,4,6 phényle par action du phosgène en solution toluénique sur la triiodo-2,4,6 aniline.Dans cette réaction,il apparaît aussi une petite quantité d'urée symétrique correspondante.



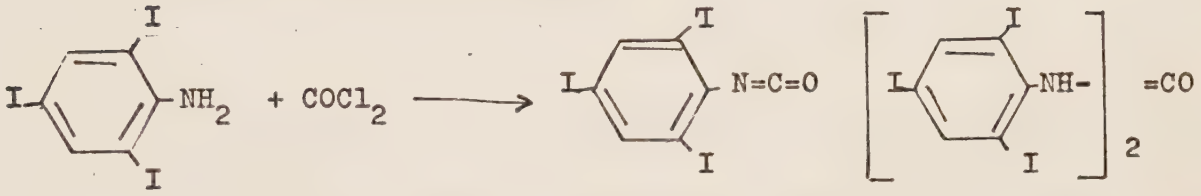
En général,lorsque la molécule renferme un groupe électro-attracteur l'isocyanate ne peut-être isolé car il réagit dés sa formation sur l'amine en excès,pour donner l'urée symétrique. Avec l'acide triiodo-2,4,6 benzoïque,par exemple,on ne recueille pratiquement que l'urée correspondante (48).

On peut expliquer les différences observées quant à la formation soit d'isocyanate,soit d'urée,lors de l'action du phosgène sur les amines,en considérant l'influence des substituants électro-donneurs (D) et électro-attracteurs (A).On admet que la formation de l'isocyanate sous l'action du phosgène sur une amine passe par l'intermédiaire du dérivé chlorocarbonylé sur l'atome d'azote.



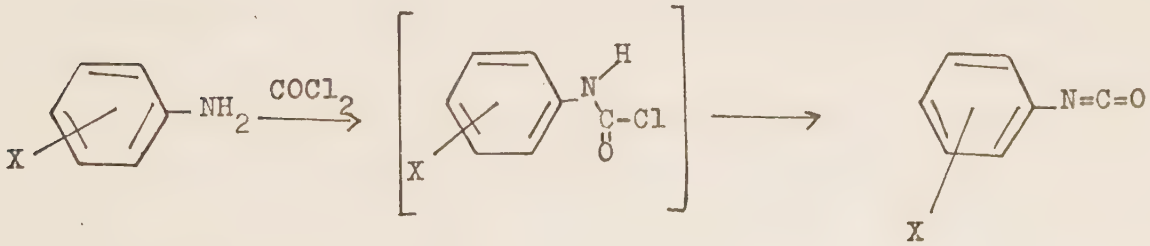
1 - SYNTHESE DES UREES ASYMETRIQUES A PARTIR DES ISOCYANATES

Des isocyanates iodés ont déjà été isolés.C'est ainsi que JOHNSON (47)a formé l'isocyanate de triiodo-2,4,6 phényle par action du phosgène en solution toluénique sur la triiodo-2,4,6 aniline.Dans cette réaction,il apparaît aussi une petite quantité d'urée symétrique correspondante.

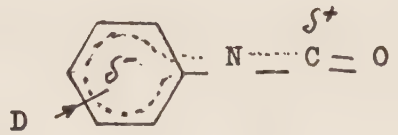


En général,lorsque la molécule renferme un groupe électro-attracteur l'isocyanate ne peut-être isolé car il réagit dés sa formation sur l'amine en excès,pour donner l'urée symétrique. Avec l'acide triiodo-2,4,6 benzoïque,par exemple,on ne recueille pratiquement que l'urée correspondante (48).

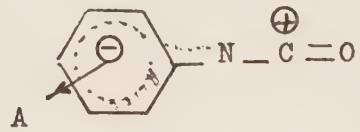
On peut expliquer les différences observées quant à la formation soit d'isocyanate,soit d'urée,lors de l'action du phosgène sur les amines,en considérant l'influence des substituants électro-donneurs (D) et électro-attracteurs (A).On admet que la formation de l'isocyanate sous l'action du phosgène sur une amine passe par l'intermédiaire du dérivé chlorocarbonylé sur l'atome d'azote.



Si X est un substituant électro-donneur le départ de l'atome de chlore sera facilité puisqu'il y aura répulsion du doublet vers l'atome d'halogène et formation d'une entité ayant une charge positive faible sur l'atome de carbone,entité suffisamment stable pour être isolée.

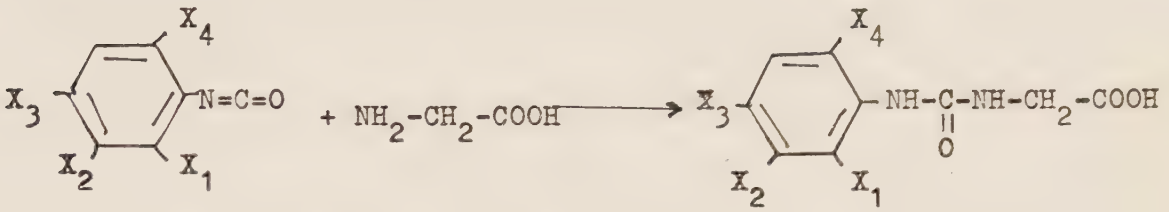


Au contraire,si X est un substituant électro-attracteur,on obtiendra une entité trés réactive ayant une charge positive importante sur l'atome de carbone;cette entité peu stable réagira immédiatement sur l'amine présente dans le milieu,pour aboutir à l'urée symétrique.



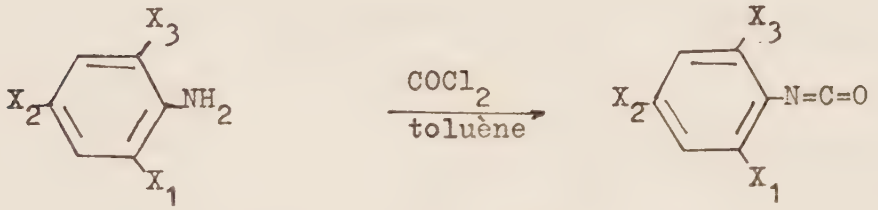
Il faut d'ailleurs admettre dans ce cas,que la vitesse de réaction du carbocation formé sur l'amine, est nettement plus elevée que la vitesse de réaction du phosgène sur l'amine.Ces considérations expliquentque l'on aboutisse,dans le cas de substituants trés électro-attracteurs uniquement à l'urée substituée symétrique.Lorsque les substituants sont relativement peu attracteurs ,on réussit à isoler un mélange d'isocyanate et d'urée substituée.Enfin lorsque les substituants sont électro-donneurs on isole pratiquement l'isocyanate seul.

Les acides aminés réagissent bien avec les isocyanates en donnant les urées asymétriques substituées. De tels composés ont été préparés par action d'un isocyanate iodé sur le glycocolle (49).



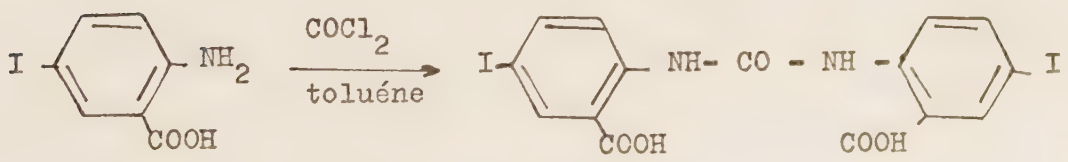
$X_1=X_3=I, X_4=OCH_3$ $\quad X_1=X_4=X_3=I$
$X_2=H$, $X_2=OH$

Au cours de nos essais nous avons préparé les isocyanates dérivés de la diiodo-2,6 p-toluidine et de la diiodo-2,4 aniline. La structure des composés obtenus a été confirmée par l'étude des spectres IR qui présentent bien la bande caractéristique de la fonction N=C=O à 2230 cm^{-1}.



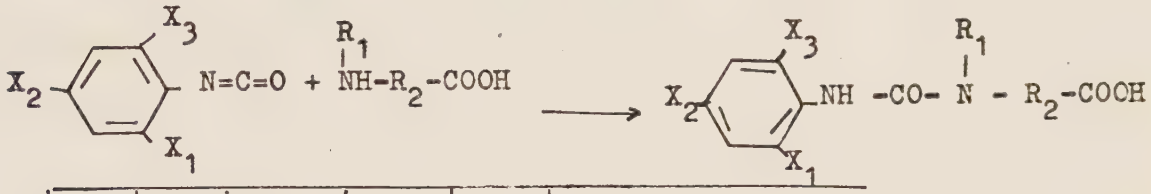
$X_1=X_2=I$ (84) , $X_1=X_2=I$ (85)
$X_2=CH_3$ $\quad X_3=H$

Par contre,l'action de $COCl_2$ sur l'acide iodo-5 anthranilique ne permet pas d'isoler l'isocyanate de iodo-5 carboxy-2 phényle,mais bien l'urée symétrique substituée correspondante.



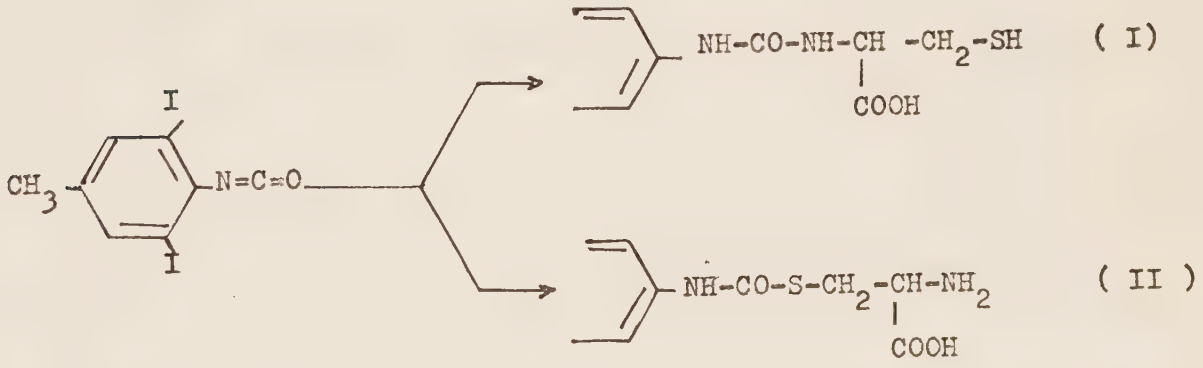
(86)

Les deux isocyanates préparés réagissent avec les acides aminés en solution aqueuse alcaline pour former les urées asymétriques substituées.



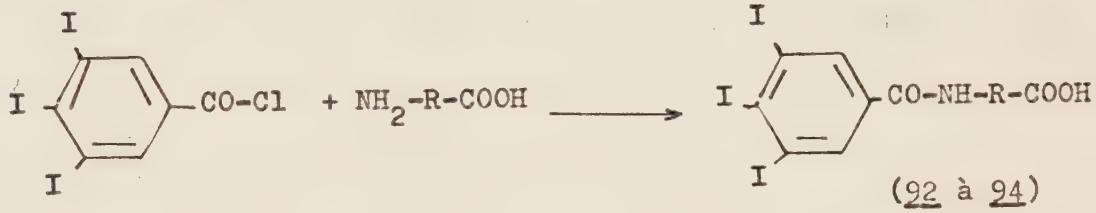
Nº	X_1	X_2	X_3	R_1	R_2
87	I	CH_3	I	H	$CH(CH_2)_2$-S-CH_3
88	I	CH_3	I	H	CH-CH_2-SH
89	I	CH_3	I	H	$(CH_2)_5$
90	I	CH_3	I	CH_3	(CH_2)
91	I	I	H	H	$CH(CH_2)_2$-S-CH_3

La réaction de l'isocyanate de diiodo-2,6 méthyl-4 phényle avec la cystéine peut théoriquement donner les structures I ou II suivant que l'on considère comme pôle réactif les groupes amino ou thiol.

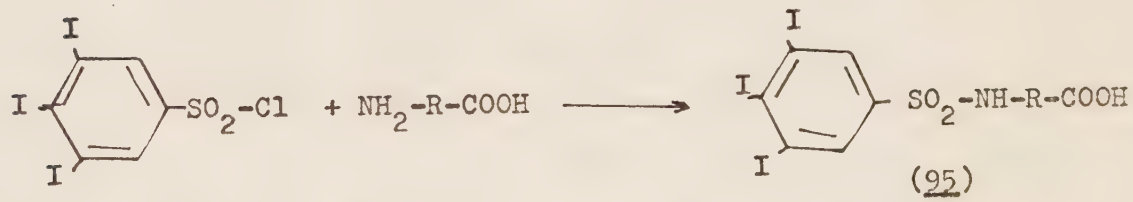


Mais le composé II doit présenter le spectre IR caractéristique des amino-acides.Or le spectre IR du composé obtenu s'accorde parfaitement avec la structure I.On peut donc en conclure que l'isocyanate a réagi,dans les conditions opératoires choisies, avec la fonction amino et non avec le groupe thiol.

Les spectres IR des urées synthétisées montrent la présence d'une bande N-H située dans la région 3320-3230 cm^{-1}.Les fréquences correspondant au groupe CO(carbonyle) sont comprises entre 1680 cm^{-1} et 1620 cm^{-1},mais les fréquences du CO carboxylique sont plus élevées et se situent entre 1750cm^{-1} et 1700 cm^{-1}.Nous avons voulu comparer ces valeurs aux fréquences observées dans le cas d'amides ou sulfamides dérivés d'acides aminés.et de chlorures ou sulfochlorures d'acides iodés et présentant également un groupe amido ainsi qu'un groupe carboxyle.Ces dérivés ont été préparés par action du chlorure de triiodo-3,4,5 benzoyle et du chlorure de l'acide triiodo-3,4,5 sulfonique,selon le procédé de SCHOTTEN-BAUMANN,sur les acides aminés en solution alcaline .



(92 à 94)

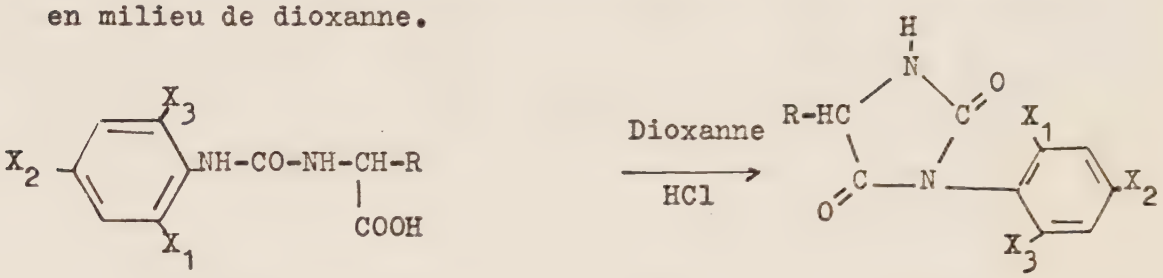


(95)

L'examen des spectres IR des amides et sulfamides obtenus montre, pour les amides,un abaissement de la fréquence de vibration du groupe C=O lorsqu'on passe de l'acide de départ (ν CO = 1680 cm^{-1}) à l'amide (ν CO = 1635-1620 cm^{-1}).La fréquence de vibration du groupe $CO_{(COOH)}$ est pour les amides ,supérieure à 1700 cm^{-1} . Enfin la fréquence de vibration des groupes N-H des amides ou sulfamides se situe dans la région 3300 - 3260 cm^{-1} . Toutes ces valeurs observées sont donc bien comparables à celles relevées dans le cas des urées.

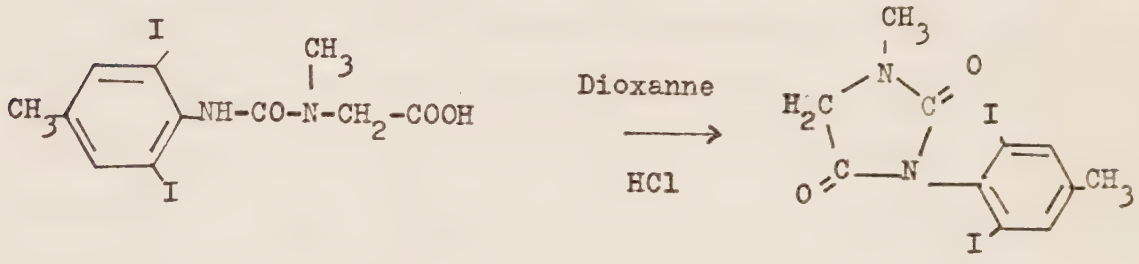
3 - FORMATION D'ALKYL-5 ARYL-3 IMIDAZOLIDINE-DIONES-2,4

Les urées substituées asymétriques dérivées des acides ∝ aminés conduisent facilement aux alkyl-5 aryl-3 imidazolidine-diones-2,4 par deshydratation cyclisante sous l'action de HCl concentré en milieu de dioxanne.



(96 à 99)

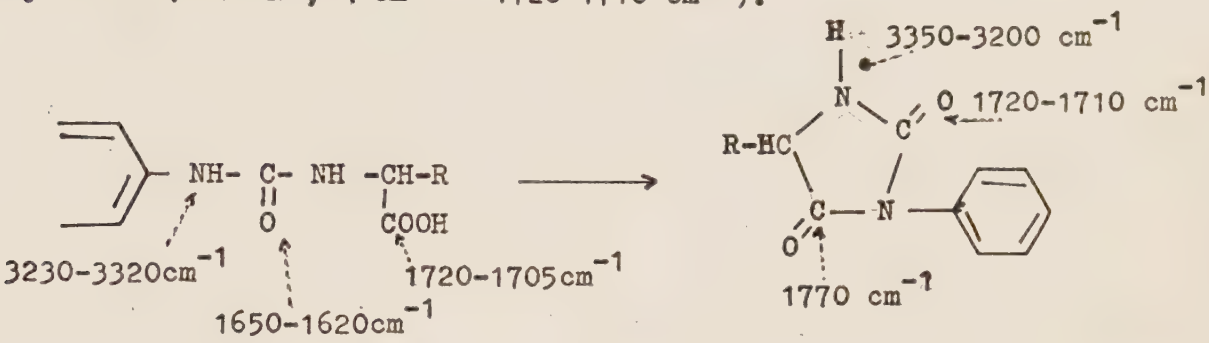
Si l'amino-acide de départ est substitué sur l'atome d'azote, comme dans le cas de la sarcosine, on forme l'imidazolidine-dione-2,4 correspondante substituée sur l'atome d'azote 1 .



4 - ETUDES SPECTRALES IR ET DE RMN

La comparaison des spectres IR des urées asymétriques de départ et des imidazolidine-diones-2,4 obtenues aprés cylisation montre que le passage du groupe $CO_{(cooH)}$ (γ cm^{-1} = 1705-1720 cm^{-1}) à la forme cyclisée N-CO-CH- correspond à une augmentation de la fréquence de vibration du carbonyle (γ cm^{-1} = 1770 cm^{-1}) .

De même,la fréquence de vibration du carbonyle de l'urée (νcm^{-1} = 1620 - 1650 cm^{-1}) augmente sensiblement par passage à la forme cyclisée (N-CO-N , νcm^{-1} = 1720-1710 cm^{-1}).



Les spectres de RMN ne se traduisent pas par des changements importants.Cependant,pour des questions de solubilité,l'étude spectrale de RMN des urées et des imidazolidines-diones-2,4 correspondantes n'a pas pu être toujours effectuée dans les mêmes solvants; généralement les premières ont été étudiées dans CF_3COOH et les secondes dans le DMSO-D_6 .Ainsi les différences de déplacements chimiques observées ne sont-elles pas significatives. Notons toutefois que dans le cas de l'urée et de l'imidazolidine dérivés de la sarcosine on observe nettement la disparition du pic N-H lorsqu'on passe de la structure urée à la forme cyclisée.

TABLEAU XIII

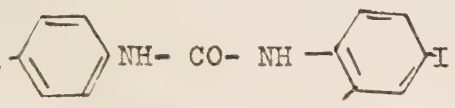
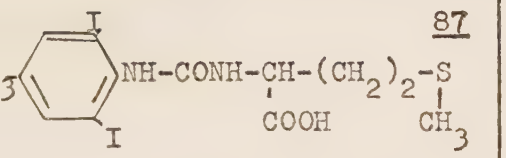
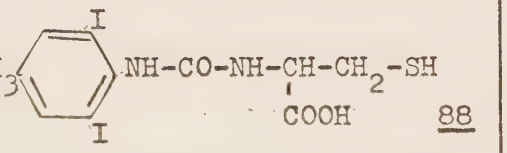
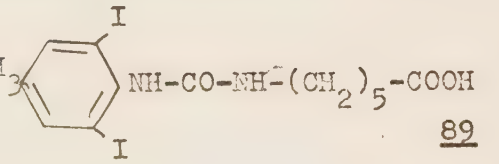
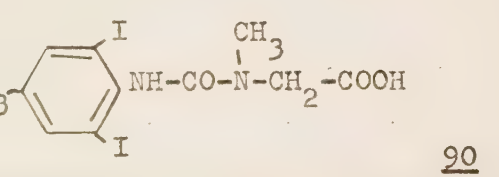
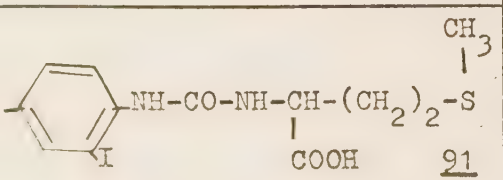
FORMULES	F°C	IR (μcm^{-1})			RMN (δ ppm)						
		NH	CO cooh	CO	solvants	Ar-H	NH	$Ar-CH_3$	$N-CH_{cooh}$	CH_2	COOH
 86	280	3220	1750	1680	DMSO	H_3 7,87(d) H_5 7,72(d.d) H_6 6,78(d)		-			11,42
 87	248	3280	1705	1620	CF_3COOH	$H_{3,5}$ 7,62 (s)	8,28 (s)				
 88	250	3290	1720	1630	CF_3COOH	$H_{3,5}$ 7,62(s)	8,05(s)	2,27(s)	4,87 (ma)	3,08(ma)	
 89	217	3280	1710	1620	CF_3COOH	$H_{3,5}$ 7,62 (s)	8,28 (ma)	2,25(s)	3,42(ma) 2,50(ma)	1,59 (mu)	
 90	160	3250	1720	1650	DMSO	$H_{3,5}$ 7,58(s)	8,20(s)	2,20(s)	$N-CH_2$ 3,94(s) $N-CH_3$ 2,98(s)		
 91		3320	1700	1640	CF_3COOH	H_4 8,18(d) H_5 7,68(d.d) H_6 7,08(d)		$S-CH_3$ 2,12	4,80 (ma)	2,70 (ma)	

TABLEAU XIV

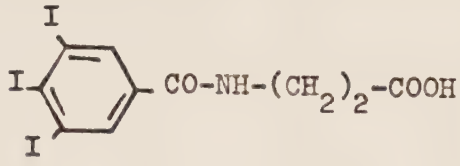
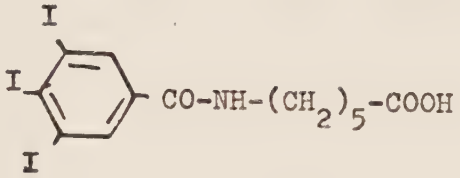
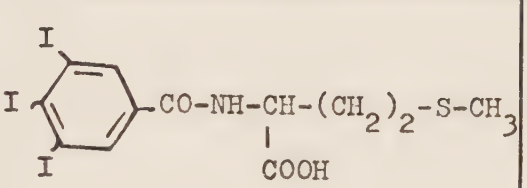
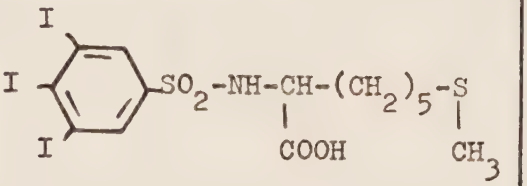
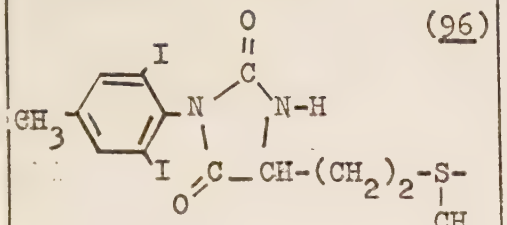
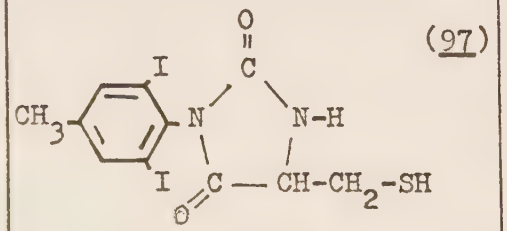
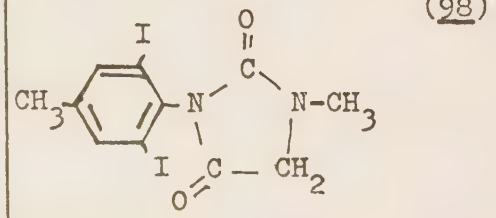
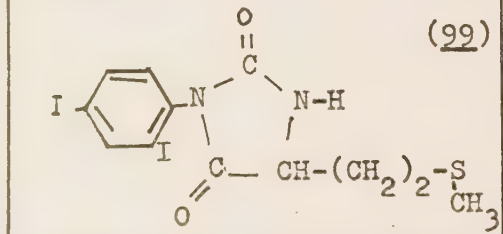
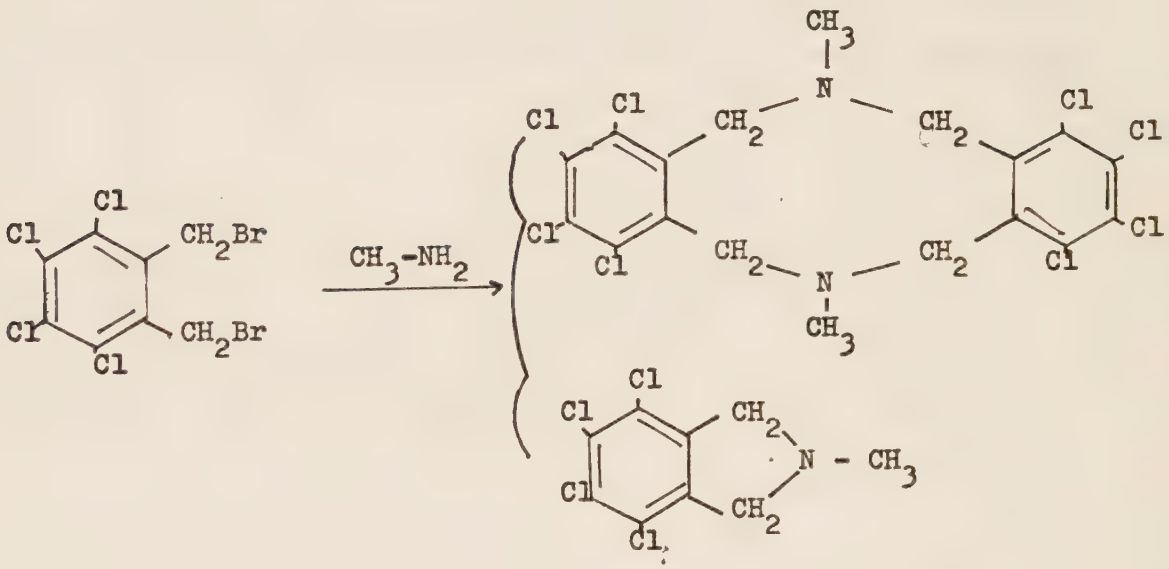
Nº	FORMULES	F°C	ν_{NH}	ν_{CO} (COOH)	ν_{CO}
92		151	3320	1735	1620
93		163	3320	1730	1620
94		191	3260	1710	1635
95		176	3300	1690	-

TABLEAU XV

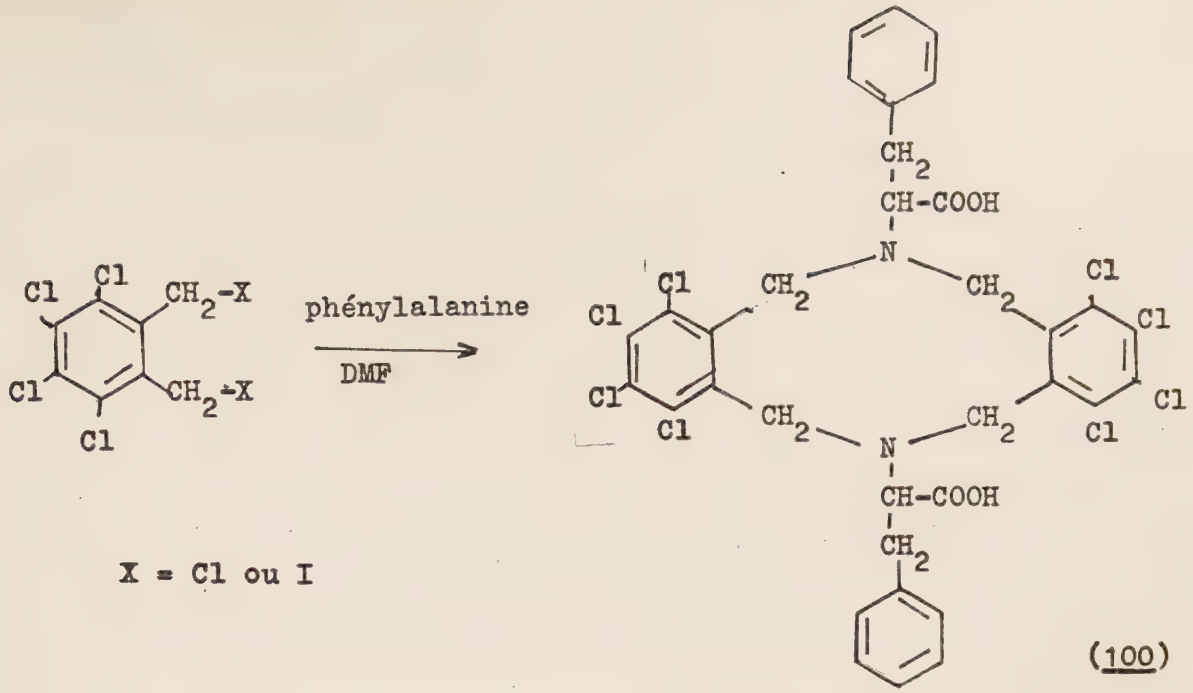
FORMULES	F°C	IR (ν cm⁻¹)			RMN (δ ppm)					
		NH	N-CO-C	N-CO-N	Solvants	Ar-H	N-H	C-C-H O	CH_2	Ar-CH_3
(96) 	186	3260	1770	1710	DMSO	$H_{3,5}$ 7,60(s)	8,58(s)	4,20	2,60(ma)	2,25(s) S-CH_3 2,09(s)
(97) 	268	3350	1770	1715	DMSO	$H_{3,5}$ 7,65(s)	8,72(s)	4,60(ma)	CH_2+SH 3,35(ma)	2,25(s)
(98) 	248	-	1770	1720	DMSO	$H_{3,5}$ 7,62(s)	N-CH_3 2,92	CH_2 4,17(s)		2,25(s)
(99) 	200	3200	1770	1710	DMSO	H_3 7,70 H_5 7,35 H_6 6,70	8,7 (s)	4,55	2,65(ma)	S-CH_3 2,10

C - DIBENZO(c,h) DIAZECINES-1,6

Les bis(halogénométhyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène réagissent sur les amines en donnant des dibenzo(c,h) diazécines-1,6 . C'est ainsi que ROSEN et Coll°(50) ont montré que le bis(bromométhyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène,en solution dans le chloroforme,réagit avec la méthylamine pour donner l'octochloro-1,2,3,4,8,9,10,11 hexahydro-5,6,7,12,13,14 diméthyl-6,13 dibenzo(c,h) diazécine-1,6 . Ces auteurs isolent également un sous produit , le tétrachloro-4,5,6,7 méthyl-2 isoindole.



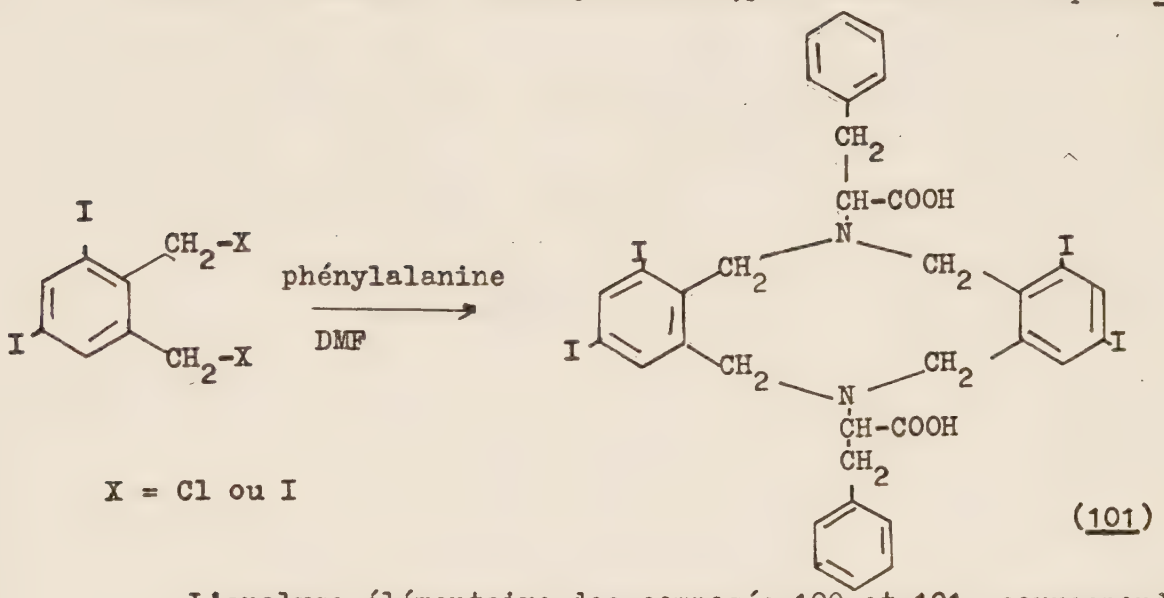
De notre côté,nous avons constaté que les bis(chlorométhyl-1,2) ou bis(iodométhyl-1,2) tétrachloro-3,4,5,6 benzène,réagissent rapidement, en milieu de DMF à 90ºC/100ºC ,sur un excés d'acides aminés,pour donner les dibenzo(c,h)diazécines-1,6 correspondantes , L'acide HX libéré étant fixé par l'exéés d'acides aminés.
En particulier,avec la phénylalanine,nous avons obtenu le composé 100 .



X = Cl ou I

(100)

De même,les bis(halogénométhyl-1,2) diiodo-3,5 benzène ,réagissent au sein du DMF,sur la phénylalanine,pour aboutir au composé 101



X = Cl ou I

(101)

L'analyse élémentaire des composés 100 et 101 correspond bien aux formules proposées.Toutefois ces résultats n'excluent pas la possibilité qu'il s'agisse d'une structure isoindoline.Cette incertitude a été levée par une détermination des masses molaires par cryoscopie dans le dioxanne ou le benzène. Les masses molaires trouvées s'accordent parfaitement avec la structure de diazécine proposée. De plus ,un dosage des fonctions carboxyliques montre la présence de deux fonctions acides par molécule de composés.

Enfin les spectres IR des dérivés synthètisés laissent apparaître une bande CO à 1730-1700 cm^{-1} .

CONCLUSION

Nos recherches se sont orientées vers la synthèse d'hétérocycles obtenus à partir d'acides aminés et de composés aromatiques iodés.

Dans la première partie de notre travail nous avons précisé les conditions opératoires permettant d'obtenir des dérivés mono et diiodés par réduction de composés tétra ou triiodés,à l'aide d'hydrure de lithium-aluminium en milieu d'éther anhydre.Nos premiers résultats montrent que le site de déiodation préférentiel concerne l'atome d'iode le plus comprimé stériquement.Nous avons principalement examiné la réduction d'acides aromatiques polyiodés substitués par des groupes amino et hydroxy.Dans le cas des dérivés tétra et triiodés,il ne nous a pas été possible d'isoler les alcools non-déiodés;ce sont les alcools (n-1) ou (n-2) fois iodés qui ont été obtenus.On peut penser que la contrainte stérique exercée sur l'atome d'iode le plus encombré favorise l'élimination de cet élément Au contraire,dans le cas des dérivés diiodés,moins encombrés,la vitesse de réduction de l'acide est généralement plus grande que celle de déiodation,puisqu'il est possible d'isoler,en choisissant les conditions opératoires convenables,soit les alcools non-déiodés, soit les alcools déiodés partiellement.On peut expliquer cette différence de réactivité en considérant que la formation très rapide de l'intermédiaire $(R\text{-}CH_2\text{-}O)_4AlLi$,très peu soluble dans l'éther, soustrait en partie l'alcool iodé à l'action ultérieure du réactif $LiAlH_4$.Enfin,il faut signaler le comportement particulier de l'acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque,qui,par action de 2 moles d'hydrure par mole d'acide initial ,conduit,d'une part à l'alcool diiodé,et d'autre part à l'acide diiodé.Dans ce cas particulier, il faut admettre que la vitesse de déiodation du premier atome d'iode

est supérieure à la vitesse de réduction de la fonction acide. Toutefois,il n'a pas été possible de continuer la déiodation jusqu'à la formation du composé monoiodé,même en présence d'un fort excès d'hydrure ou en faisant réagir de nouveau l'hydrure sur l'alcool diiodé préalablement isolé.
Dans tous les cas,les sites de déiodation ont été précisés par une étude de RMN.Cette première recherche a permis d'étendre les connaissances sur le comportement de l'hydrure de lithium-aluminium vis à vis des composés aromatiques polyiodés;elle ouvre une voie d'accès relativement simple à quelques composés encore inconnus.

Dans la seconde partie de ce travail,nous avons précisé les conditions de synthèse des quinazolones-4, benzo(g)quinazolones-4 , pyrido(2,3-e)pyrimidinones-4, phtalimides N-substitués , imidazolidine diones-2,4 et dibenzo(c,h)diazécines-1,6 , et étudié leurs propriétés spectrales,en particulier IR et RMN .
C'est ainsi que nous avons étudié la réactivité,au sein du diméthyl-formamide,de benzoxazinones-3,1,4 , naphtoxazinones-3,1,4 et pyridoxazinones-3,1,4 ,iodées ou non,vis à vis des acides aminés. Nous avons noté que ces dernier,en réagissant sur les oxazinones, conduisent directement et rapidement aux alkyl-2 (carboxy-R)-3 quinazolones-4 , alkyl-2 (carboxy-R)-3 benzo(g)quinazolones-4 et alkyl-2 (carboxy-R)-3 pyrido(2,3-e)pyrimidinones-4 . Une étude plus poussée de la réactivité a montré l'influence prépondérante du facteur stérique,tant au niveau du groupe alkyl de la benzoxazinone qu'au niveau de l'atome de carbone porteur de la fonction amino de l'acide aminé.
L'étude spectrale en IR des quinazolones-4 dérivées des acides α aminés montre que la fréquence de vibration du carbonyle $CO_{(cooH)}$ est indépendante de la longueur et de la nature de la chaine R_2.

De même,l'étude de RMN révèle que le déplacement chimique de l'atome d'hydrogène du groupe $N-\overset{H}{\underset{|}{C}}-$ ne dépend pas de R_2. Au contraire, les quinazolones dérivées d'acides aminés du type $NH_2-(CH_2)_n-COOH$ voient la fréquence de vibration du carbonyle CO(COOH) ,ainsi que les déplacements chimiques ,exprimés en τ ,varier en fonction de de la valeur de n,la représentation graphique de $\nu\ cm^{-1}$ =f(1/n) et τ =f(1/n),se traduisant dans chaque cas,par une droite dont l'ordonnée à l'origine donne respectivement les valeurs de $\nu_\infty\ cm^{-1}$ et τ_∞ ,lorsque n tend vers l'infini.

Nous avons noté la grande sensibilité à l'hydrolyse et à la désacétylation des pyridoxazinones-3,1,4 et observé que l'iodo-6 méthyl-2 pyrido(2,3-d) oxazinone-3,1,4 ne conduit pas à la pyrido-pyrimidinone-4 attendue,mais au composé d'hydrolyse et de désacétylation du produit de départ .

L'étude comparative de la réactivité des benzoxazinones et de l'anhydride tétraiodophtalique vis à vis des acides aminés montre que ce dernier réactif n'est pratiquement pas sensible à l'encombrement stérique des acides aminés,contrairement aux benzoxazinones.

Nous avons ensuite synthétisé une série d'alkyl-5 aryl-3 imidazolidine-diones-2,4 . par cylisation d'urées substituées asymétriques dérivées d'acides aminés et d'isocyanates iodés.

Enfin nous avons constaté qu'il est possible d'obtenir des bis(carboxy-R)-6,13 dibenzo(c,h) diazécines-1,6 par action de bis(halogénométhyl)-1,2 polyhalogéno-benzène , sur les acides aminés en milieu de DMF .

Nos synthèses précisent les conditions d'obtention d'hétérocycles dont un atome d'azote cyclique a pour origine un acide aminé; certains des composés ainsi formés sont susceptibles de trouver une application en chimie thérapeutique,en particulier comme agents de contraste en radiographie.

PARTIE EXPERIMENTALE

La microanalyse des éléments C,H,N, a été réalisée sur un appareil automatique,analyser CHN TECHNICON .

Après combustion en fiole de SCHOENIGER,on réalise le dosage des halogènes,seuls ou en mélange (51) ,par le nitrate d'argent, avec indication potentiométrique de fin de réaction , sur appareil automatique METRHOM .

Le soufre est dosé par la méthode au perchlorate de baryum en présence d'un dérivé iodé comme adjuvant de combustion (52)).

Les spectres IR sont enregistrés sur appareil PERKIN-ELMER 457.

Les spectres de RMN ont été déterminés au moyen d'un appareil VARIAN A-60 ,soit dans le DMSO-D_6 (référence interne: DSS) ,soit dans l'acide trifluoroacétique(référence interne:TMS).

Les points de fusion sont pris sur banc KOFLER ou sur bloc électrique MAQUENNE .

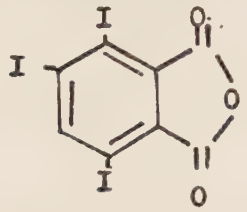
ABREVIATIONS

(s)	singulet	(ma)	massif
(d)	doublet	(mu)	multiplet
(J)	constante de couplage (en Hertz)		

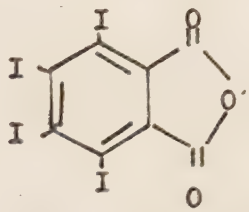
1 . Anhydride triiodo-3,4,6 trimellitique

et

2 . Anhydride tétraiodophtalique



(1)



(2)

Dans un réacteur de 2 litres muni d'une agitation mécanique et surmonté d'un réfrigérant, on place 250 cm^3 d'oléum à 20 % (acide de Nordhausen) , 19,2 g (0,1 mole) d'anhydride trimellitique et 50,6 g (0,4 atome-gramme) de cristaux d'iode. On agite et la température est portée à 120°C pendant 12 heures puis à 130/140°C pendant 3 heures. Aprés 24 heures de repos, la masse réactionnelle abandonne des cristaux que l'on essore et lave à l'eau . On recueille 5,3 g (Rdt=10 %) de cristaux jaunes fondant à 302 °C . (1) La recristallisation s'effectue dans un mélange dioxanne(50%) eau(50%).

Analyse :	Calc. %	C	18,20	H	0,19	I 72,40
	tr.		18,18		0,4	72,42

$C_8 H I_3 O_3 = 526$

Spectre IR (KBr)

ν CO , 1820 , 1770 , 1740 cm^{-1}

bandes intenses à 1185 , 950 , 740 cm^{-1}

Spectre de RMN (DMSO)

H_5 : 8,10 ppm (s)

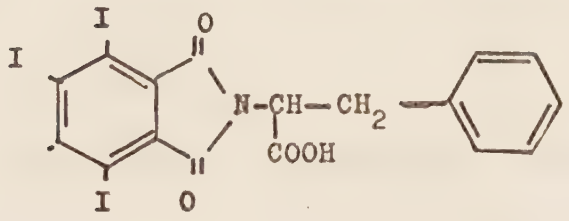
Remarque : si la température du milieu réactionnel est portée à 160/170°C pendant 3 heures on recueille 10 g(Rdt= 15%) d'anhydride tétraiodophtalique . (2)

TRIIODOPHTALIMIDES N-SUBSTITUES

Les triiodophtalimides N-substitués ont été préparés d'aprés la méthode générale suivante :

Dans 20 cm^3 de DMF , on chauffe à 110 ºC 2 heures , 0,01 mole d'anhydride triiodo-3,4,6 phtalique (1) et 0,01 mole d'acides aminés ou d'amines . Aprés réaction,la solution jaune est traitée par 150 cm^3 d'éther et lavée à l'eau jusqu'à élimination du DMF . L'éther est séché sur $CaCl_2$ et chassé sous-vide. Les cristaux sont recristallisés dans le méthanol .

3 . N-(carboxy-1' phényl-2' éthyl) triiodo-3,4,6 phtalimide



(3)

$C_{17} H_{10} I_3 N O_4$ = 673

F = 246ºC

Rdt = 85 %

analyse : Calc.C 30,30 H 1,48 N 2,09 I 56,70

tr. 30,28 1,58 57,0

Spectre IR (KBr)

ν CO : 1770 cm^{-1}

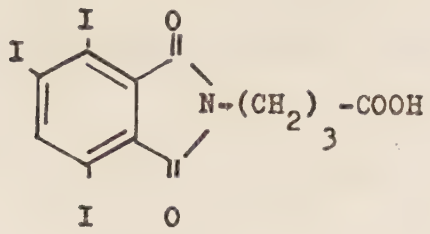
1710

Spectre de RMN (DMSO)

H_5 : 8,50 (s) , Ar-H (5) : 7,03 (s) ,

C-H : 5,03 (ma) , CH_2- 3,45(ma)

4 . N-(carboxy-3' propyl) triiodo-3,4,6 phtalimide



$C_{12} H_8 N O_4 I_3 = 611$

F = 208°C

Rdt= 83 %

analyse Calc.% C = 23,55 H 1,31 N 2,29 I 62,40

tr. 24,1 1,6 2,7 62,38

Spectre IR(KBr)

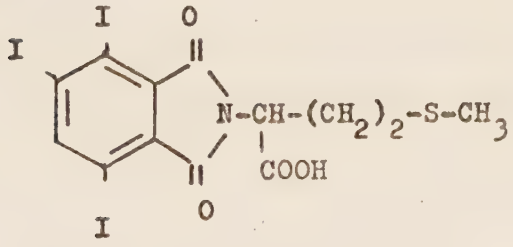
ν CO 1770 cm^{-1}

1700

Spectre de RMN (DMSO)

H_5 : 8,50 (s) ,$(CH_2)_3$: 3 massifs , 3,55 , 2,82 , 2,20

5 . N-(carboxy-1' méthylthio-3' propyl) triiodo-3,4,6 phtalimide



$C_{13} H_{10} I_3 N O_4 S =$ 657

F = 130°C

Rdt= 70 %

analyse Calc.% C 23,70 H 1,52 N 2,13 I 57,90 S 4,87

tr. 23,70 1,60 57,88 4,7

Spectre IR(KBr)

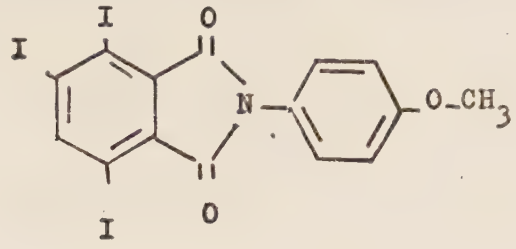
ν CO 1770 cm^{-1}

1700

Spectre de RMN(DMSO)

H_5 : 8,52 (s) , C-H 4,90 (ma) , $(CH_2)_2$ 2,53 (ma) , $S-CH_3$ 2,09 (s)

6 . N-(méthoxy-4' phényl) triiodo-3,4,6 phtalimide



$C_{15} H_8 I_3 N O_3$ = 631

F = 287°C

Rdt = 90 %

analyse	Calc. %	C	H	N	I
		28,50	1,26	2,22	60,40
	tr.	28,90	1,40	1,92	60,60

Spectre IR (KBr)

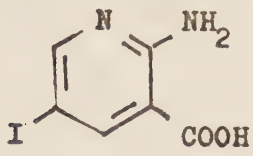
ν CO 1750 - 1700 cm^{-1}

Spectre de RMN (DMSO)

H_5 : 8,50 (s) , Ar-H(4) 7,05 (q)

Remarque : les dosages des groupes carboxyle ont été effectués dans le méthanol à 60 % . Dans ces conditions, les pK des composés 3 , 4 et 5 sont de l'ordre de 4,9 . Dans les mêmes conditions , le composé 6 ne montre pas de fonction acide .

7 . Acide amino-2 iodo-5 nicotinique $C_6 H_5 I N_2 O_2 = 264$



F = 280ºC

Rdt = 25 %

13,8 g (0,1 mole) d'acide amino-2 nicotinique sont dissous dans 100 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré . Puis on coule goutte à goutte une solution constituée par 16,7 g (0,1 mole) de chlorure d'iode dissous dans 50 cm^3 d'HCl concentré. On chauffe 1 heure à 70ºC . Aprés addition de 500 cm^3 d'eau , le pH de la solution est amené vers 6 à l'aide de carbonate de sodium en poudre . Peu à peu un précipité jaunâtre se forme . On essore et lave par 50 cm^3 d'eau froide contenant un peu de bisulfite , puis par 250 cm^3 d'eau bouillante afin d'éliminer l'acide amino-2 nicotinique . Aprés séchage à 100ºC, on obtient 7 g (Rdt= 25 %) de cristaux blancs fondant à 280ºC .

Analyse : Calc. % C 27,25 H 1,89 N 10,60 , I 48,20

tr. 27,16 2,0 10,56 48,40

Spectre IR(KBr)

bandes à 3220 cm^{-1} (fine et intense)
2900 (large)
1690 (fine et intense)
1540 , 1300 , 808 , 695 cm^{-1}

Spectre RMN (DMSO)

H_4 : 8,39 ($^{d-J_{4-6}=2}$) , H_6 : 8,29 ($^{d-J_{6-4}=2}$)

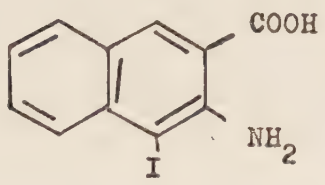
N-H massif trés étalé de 6 à 9 ppm

Remarque : Nous avons essayé de faire réagir,mais sans succès, 2 moles d'ICl par mole d'acide amino-2 nicotinique afin d'obtenir le dérivé diiodé. De même , le rendement n'a pas été amélioré en chauffant le mélange réactionnel pendant 6 heures à 70ºC .

8 . Acide amino-3 iodo-4 naphtoique-2 ($C_{11} H_8 N O_2 I$ = 313)

F = 230ºC

Rdt = 73 %



(8)

On broie dans un mortier 3,74 g (0,02 mole) d'acide amino-3 naphtoique-2 , 5,1 g (0,02 mole) d'iode et 4,25 g (0,04 mole) de carbonate de sodium.Ce mélange solide est ensuite ajouté par petites fractions dans 150 cm^3 d'eau préalablement agitée. On maintient la température à 60ºC pendant 9 heures. La solution rougeâtre obtenue est ensuite filtrée et amenée à pH 2 à l'aide d'acide chlorhydrique.Il se forme un précipité floconneux vert que l'on essore et séche à 100ºC . On obtient 4,6 g (Rdt= 73 %) de cristaux verts fondant à 230ºC . Le produit est recristallisé dans le dioxanne.

Analyse : Calc.% C 42,20 H 2,85 N 4,46 I 40,70

tr. 42,6 2,75 4,75 40,90

Spectre IR (KBr)

νNH_2 3440 -3340 cm^{-1} , ν Ar-H 3040 cm^{-1}

ν CO 1670 cm^{-1}

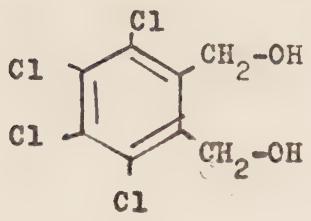
Spectre de RMN (dioxanne)

NH_2 + 4 H aromatiques : 7,2 - 8 ppm (ma)

H_1 : 8,60 ppm (s)

absence du pic H_4 de l'acide amino-3 naphtoique-2

9 . Bis(hydroxyméthyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène



$C_8 H_6 Cl_4 O_2$ = 276

F = 224ºC

Rdt = 46%

A 18 g (0,476 mole) de $LiAlH_4$ en suspension dans 250 cm^3 d'éther anhydre , on ajoute par petites fractions et de façon à maintenir un léger reflux, 64 g(0,226 mole) d'anhydride tétrachlorophtalique. Il se forme rapidement une suspension verte . Le reflux et l'agitation sont maintenus 2 heures . Puis on hydrolyse en ajoutant avec précaution , 50 cm^3 d'éther humide , 50cm^3 d'eau et enfin 50 cm^3 d'acide sulfurique à 20 % . On obtient alors une solution et une suspension blanche . Le produit blanc recueilli constitue l'alcool tétrachloro o-phtalylique. La phase éther est décantée et après séchage sur $CaCl_2$,amenée à sec . On obtient une fraction constituée par un mélange d'alcool et d'acide tétrachloro phtalique. Les deux fractions solides sont réunies et traitées par 150 cm^3 de soude à 20 % bouillante. Laisser refroidir et essorer les cristaux blancs . Sécher à 100ºC . On obtient 28,6 g (Rdt = 46 %) de cristaux fondant à 224ºC . On recristallise dans le toluène(le point de fusion ne change pas)

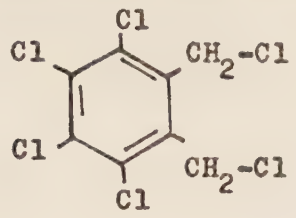
analyse	Calc.	C 34,80	H 2,17	Cl 51,45
	tr.	34,77	2,05	51,25

Spectre de RMN(DMSO) CH_2 : 4,88 (s) (int. 4 H)
OH : 5,42 (s) (int. 2 H)

Spectre IR (KBr) νOH 3280 cm^{-1}

absence bande CO

10 . bis(chlorométhyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène



$C_8 H_4 Cl_6$ = 313

F = 86ºC

Rdt = 67 %

On porte à reflux dans 20 cm^3 de $SOCl_2$, 2,76 g (0,01 mole) d'alcool tétrachlorophtalylique(9) . Puis on ajoute 1,2 cm^3 de pyridine et continue le reflux pendant 1 heure . On chasse l'excés de $SOCl_2$ sous-vide et la masse pâteuse est traitée par 3 fois 40 cm^3 de benzène . Sécher la phase benzénique sur $CaCl_2$ et chasser .
On obtient 2,1 g (Rdt = 67 %) de cristaux blanc . Aprés recristallisation dans l'heptane,les cristaux blancs fondent à 86ºC .

analyse Calc.% C 30,62 H 1,28 Cl 68,10

tr. 30,91 1,43

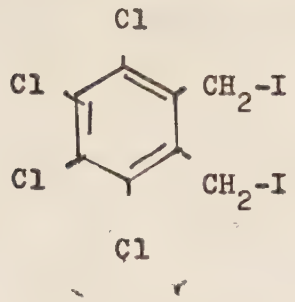
Spectre IR (KBr)

absence de la bande OH alcool à 3280 cm^{-1}

$\sqrt{CH_2}$ 2980 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO) CH_2 : 5,10 (s)

11 . bis(iodométhyl)-1,2 tétrachloro-3,4,5,6 benzène



$C_8 H_4 Cl_4 I_2$ = 496

F = 164/5ºC

Rdt= 62 %

9 g (0,0326 mole) d'alcool tétrachlorophtalylique (9) sont mis en suspension dans 150 cm^3 de benzène à 50ºC . On coule ensuite 14 g (0,034 mole) de triiodure de phosphore dissout dans 150 cm^3 de benzène.Aprés 2 heures d'agitation et de chauffage à 50/60ºC , la solution est traitée par 50 cm^3 d'eau contenant un peu de bisulfite, de façon à obtenir la décoloration de la solution benzénique.La phase benzénique est décantée , lavée et séchée sur $CaCl_2$. On chasse sous-vide jusqu'à 50 cm^3 . Aprés abandon de quelques heures il précipite des cristaux beiges(10 g -Rdt = 62 %) fondant à 164/5ºc. On recristallise dans CCl_4 ou dans l'acétone .

Analyse	Calc.C%19,35	H 0,80	Cl 28,60	I 51,20
	Tr. 19,50	0,7	28,7	51,4

Spectre IR(KBr)

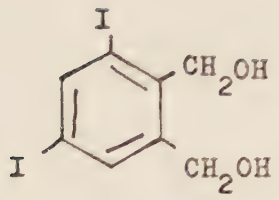
absence de la bande OH(alcool) à 3280 cm^{-1}

pics fins et intenses à 1360 , 1230 , 1180 , 1140 , 1100, 850 , 700 cm

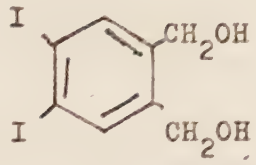
Spectre de RMN(DMSO)

CH_2 : 4,82 (s)

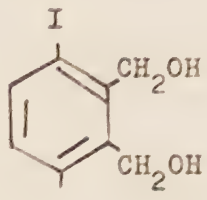
12 . 13 . 14 . bis(hydroxyméthyl)-1,2 diiodo-benzène



(I)



(II)



(III)

$C_8 H_8 I_2 O_2$ = 390

F = 133ºC (mélange)

Rdt = 85 %

Dans une suspension de 13 g (0,005 mole) d'anhydride tétraiodophtalique et 200 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute peu à peu, de façon à maintenir un léger reflux, 2,28 g (0,06 mole) de $LiAlH_4$. Le reflux est continué pendant 3 heures sous agitation . On obtient finalement une suspension grise dans l'éther . Puis on ajoute avec précaution , 50 cm^3 d'éther humide , 75 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'acide sulfurique à 20 % . La phase éthérée jaune est décantée, agitée avec 1 g de sulfite de sodium et lavée à l'eau . Après séchage sur $CaCl_2$, on chasse l'éther et obtient 6,7 g (0,0171 mole) de cristaux blancs fondant à 125ºC (Rdt = 85 %) . Une recristallisation dans $CHCl_3$ donne des cristaux blancs fondant à 133ºC .

Analyse Calc.C 24,60 H 2,05 I 65,20

tr. 24,84 2,18 64,50

Spectre IR(KBr)

ν OH 3300 cm^{-1} (bande large et intense)

absence bande CO

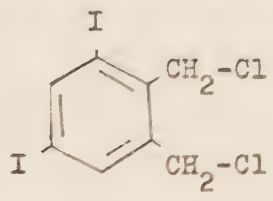
bandes importantes : 1560 , 1530 , 1435 , 1370 , 1135 , 1010 , 870 , 860 cm^{-1}

Spectre de RMN

		CF_3COOH	DMSO
(I)	H_4	8,42 (d-J_{4-6}=2)	8,15 (d-J_{4-6}=2)
	H_6	7,94 (d-J_{6-4}=2)	7,85 (d-J_{6-4}=2)

	CF_3COOH	DMSO
(II)	$H_{3,6}$: 8,10 (s)	7,92 (s)
(III)	$H_{4,5}$: 7,72 (s)	7,55 (s)
	pour les 3 isomères	
	CH_2 + OH : 5 à 5,9 ppm (mu)	OH : 4,9 à 5,5 (ma) CH2 : 4,3 à 4,9 (ma)

15 . bis(chlorométhyl)-1,2 diiodo-3,5 benzène $C_8 H_6 Cl_2 I_2$ = 427



F = 83°C

Rdt = 23 %

Produit de départ : 12 + 13 + 14 . mode opératoire identique à 10 . On obtient 3 g d'une pâte brune que l'on recristallise dans l'acide acétique ou l'acétonitrile ; On recueille 1 g de cristaux beiges fondant à 83 °C .

analyse :	Calc. %	C 22,45	H 1,41	Cl 16,61	I 59,50
	tr.	23,17	1,76	16,95	59,52

Spectre IR (KBr)

ν CH_2 2910 cm^{-1}

absence de la bande OH(alcool)

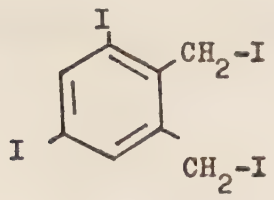
Spectre de RMN (DMSO)

H_4 : 8,35 (d- J_{4-6}=2)

H_6 : 8,03 (d- J_{6-4}=2)

CH_2 : 4,98 (s)

16 . bis(iodométhyl)-1,2 diiodo-3,5 benzène



$C_8 H_6 I_4$ = 610

F = 128ºC

Rdt= 28 %

mode opératoire identique à 11 .(solvant : chloroforme) une première recristallisation dans CCl_4 donne des cristaux blanc-rosé fondant à 115/118ºC . Une seconde recristallisation dans l'acétonitrile donne des cristaux blancs fondant à 128ºC .

Analyse : Calc.C 15,72 H 0,98 I 83,30

tr. 15,96 1,3 83,9

spectre IR (KBr)

absence de la bande OH

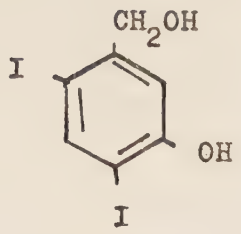
Spectre de RMN (DMSO)

H_4 7,92 ($d-J_{4-6=2}$)

H_6 7,63 ($d-J_{6-4=2}$)

CH_2 : 4,50 (s)

17 . Alcool hydroxy-3 diiodo-4,6 benzylique $C_7 H_6 I_2 O_2 = 376$



F = 136°C

Rdt = 28 %

Dans une suspension de 0,76 g (0,02 mole) de $LiAlH_4$ dans 100 cm^3 d'éther anhydre, on coule goutte à goutte 0,01 mole d'acide hydroxy-3 triiodo-2,4,6 benzoïque en solution dans 100 cm^3 d'éther anhydre . Aprés agitation et reflux de 3 heures , on ajoute avec précaution 50 cm^3 d'éther humide , 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'acide sulfurique à 20 % . La couche éthérée est décantée, lavée à l'eau et séchée sur $CaCl_2$. On chasse l'éther sous-vide et les cristaux sont recristallisés dans un solvant approprié .

solvant de recristallisation : Méthanol à 30 %

analyse : Calc.% C 22,30 H 1,59 67,60

tr. 22,40 1,6 67,80

spectre IR (KBr)

νOH (phénol) 3350 cm^{-1} , OH(alcool) 3090 cm^{-1}

absence bande CO ,

bandes fines et intenses : 1575 , 1430 , 1375 , 1020 , 1055 , 875 , 850 cm^{-1}

spectre de RMN(DMSO)

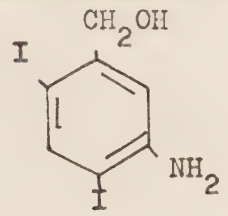
H_2 7,15 (s)

H_5 7,97 (s)

CH_2 + OH(alcool) 4,48 (s)

OH (phénol) 10,50 (s)

18 . Alcool amino-3 diiodo-4,6 benzylique $C_7 H_7 I_2 N O = 375$



F = 164ºC

Rdt = 52 %

produit de départ : acide amino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque

mode opératoire identique à 17 . On obtient des cristaux fondant à 162ºC .Ils sont lavés à l'aide d'une solution de carbonate de sodium(conserver cette solution de lavage).Aprés séchage à 100ºC, les cristaux fondent à 164ºC.

analyse Calc. % C 22,50 H 1,34 N 3,75 I 67,70

tr. 22,52 1,9 3,95 67,5

spectre IR (KBr)

γ NH_2 3360 -3240 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} , γ OH 3200 cm^{-1}(massif)

γ CH_2 2880 cm^{-1}

absence de la bande C=O à 1680 cm^{-1}

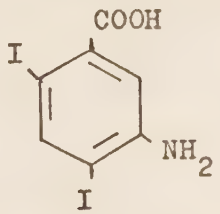
bandes intenses à 1380 , 1070 , 1015 , 870 , 420 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

H_2 : 6,97 (s) , OH + NH_2 5,58 (ma)

H_5 : 7,78 (s) , CH_2 4,25 (d-)

19 . Acide amino-3 diiodo-4,6 benzoïque $C_7 H_5 I_2 N O_2 = 389$



F = 244ºC

Rdt = 20 %

La solution carbonatée précédente est amenée à pH 2 par addition d'HCl concentré. Il précipite un composé blanc fondant à 235ºC , qui aprés recristallisation dans le toluène donne des cristaux blancs fondant à 244ºC .

Analyse Calc.% C 21,60 H 1,28 N 3,60 I 65,30
tr. 21,57 1,28 4,0 65,7

spectre IR (KBr)

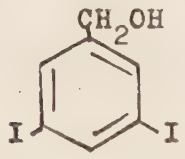
νNH_2 3460 - 3360 cm^{-1} , 1610 cm^{-1}
νCO 1685 cm^{-1}

spectre RMN (DMSO)

H_2 : 7,17 (s) absence bande CH_2 et OH(alcool)

H_5 : 7,98 (s)

20 . Alcool diiodo-3,5 benzylique $C_7 H_6 I_2 O = 360$



F = 138°C

Rdt = 28 %

même mode opératoire que 17 .(acide triiodo-3,4,5 benzoïque)
solvant de recristallisation : CCl_4

spectre IR (KBr)

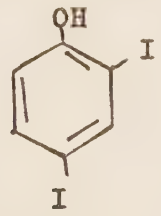
νOH 3200 cm^{-1} (large) , absence bande CO à 1680 cm^{-1}

analyse Calc.% C 23,39 H 1,66 I 70,60
tr. 23,80 1,93 70,0

spectre RMN(DMSO)

H_{2-6} 7,66 $(d\text{-}J_{2,6\text{-}4}=2)$
H_4 7,89 $(d\text{-}J_{4\text{-}2,6}=2)$

21 . Diiodo-2,4 phénol $C_6 H_4 I_2 O = 346$



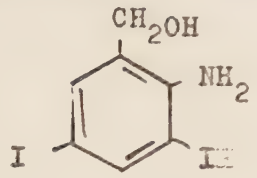
F = 74°C

Rdt = 71 %

mode opératoire identique à 17 . (triiodophénol)
solvant de recristallisation : éthanol à 20 %

Analyse Calc.C 20,80 H 1,16 I 73,40
tr. 20,75 1,20 73,5

22 . Alcool amino-2 diiodo-3,5 benzylique $C_7 H_7 I_2 N O$ = 373



F = 178°C

Rdt = 53 %

produit de départ:acide diiodo-3,5 anthranilique
mode opératoire identique à 17 .
solvant de recristallisation : toluène

analyse : Calc. C 22,40 H 1,87 N 3,75 I 67,70
22,42 1,9 3,45

spectre IR(KBr)

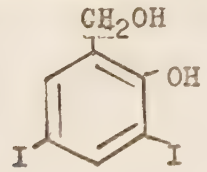
ν_{NH_2} 3380 - 3300 cm^{-1} , 1600 cm^{-1}

ν_{OH} 3170 cm^{-1} (large et peu intense)
absence bande CO à 1680 cm^{-1}
bandes intenses à 1440 cm^{-1} et 1010 cm^{-1}

spectre de RMN(DMSO)

H_4 7,72 (d J_{4-6}=2) , OH + NH_2 5,13 (ma)
H_6 7,38 (d J_{6-4}=2) / CH_2 4,42 s)

23 . Alcool hydroxy-2 diiodo-3,5 benzylique $C_7 H_6 I_2 O_2$ = 376



F = 105°C

Rdt = 61 %

Produit de départ : acide diiodo-3,5 salicylique
mode opératoire identique à 17 . solvant de recristallisation : H_2O

analyse : Calc.C 22,35 H 1,59 I 67,50
tr. 22,33 1,73

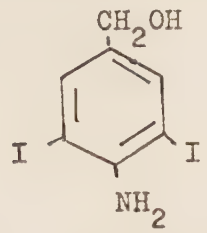
spectre IR (KBr) ν_{OH} (phénol) 3300 cm^{-1} , OH(alcool) 2920 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

H_4 : 7,95 (d J_{4-6}=2) / CH_2 4,62 (ma)

H_6 : 7,62 (d J_{6-4}=2)

24 . Alcool amino-4 diiodo-3,5 benzylique $C_7 H_7 I_2 N O = 375$



F = 161ºC

Rdt = 53 %

Produit de départ : acide amino-4 diiodo-3,5 benzoïque.
mode opératoire identique à 17. Solvant de recristallisation : H_2O
On obtient des cristaux blancs.

analyse Calc. % C 22,40 H 1,87 N 3,74 I 67,70
tr. 22,81 1,94 4,1 67,50

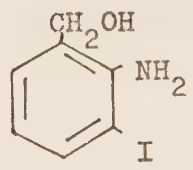
Spectre IR (KBr)

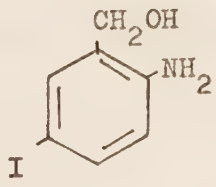
νNH_2 3380 - 3300 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} , ν OH 3270 cm^{-1} , absence de la bande C=O à 1690 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO)

$H_{2,6}$: 7,70 (s) , $OH+NH_2$: 5,08 (ma) , CH_2 4,40(s)

25 .
26 . Alcool amino-2 monoiodo-benzylique $C_7 H_8 I N O = 249$





F = 114ºC/ (mélange)

Rdt= 40 %

Produit de départ : Acide diiodo-3,5 anthranilique .
$LiAlH_4$: 0,05 mole .
solvant de recristallisation : toluène . paillettes blanches (114/6ºC)

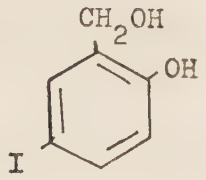
analyse Cal. % C 33,70 H 3,21 N 5,63 I 51,10
tr. 33,60 3,41 6,0 51,0

Spectre IR (KBr)

νNH_2 3380 - 3300 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} , ν OH 3200 cm^{-1} (large)
νCH_2 2900 cm^{-1} , absence d'une bande C=O à 1680 cm^{-1} .
bandes importantes à 1480 , 1470 , 1440 , 1010 cm^{-1} .

Spectre de RMN(DMSO) : le mélange d'isomères présente le spectre suivant : 2 H : 7 à 7,5 ppm (mu) , 1 H : 6,4 à 6,7 ppm (mu)
$OH + NH_2$: 5 à 5,4 ppm (ma) , CH_2 : 4,48 ppm (t).

27 . Alcool hydroxy-2 iodo-5 benzylique $C_7 H_7 I O_2 = 250$



F = 138°C

Rdt= 53 %

Produit de départ : acide diiodo-3,5 salicylique

$LiAlH_4$: 0,04 mole

mode opératoire identique à 17 . Solvant de recristallisation : H_2O.

on obtient des cristaux jaunes .

analyse : Cal. % C 33,60 H 2,80 I 50,70

tr. 33,41 2,4 50,85

Spectre IR (KBr)

ν OH (phénol) 3420 cm^{-1} , ν OH (alcool) 3140cm^{-1}

ν CH_2 2900 cm^{-1} , absence de la bande C=O

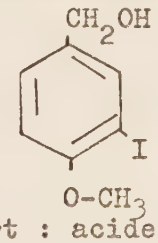
Spectre de RMN (DMSO)

H_3 : 6,78 (d- J_{3-4}=9)

H_4 : 7,48 (d- J_{4-3}=9 , d- J_{4-6}=2)

H_6 : 7,74 (d- J_{6-4}=2)

28 . Alcool iodo-3 méthoxy-4 benzylique $C_8 H_9 I O_2 = 264$



F = 84°C

Rdt= 88 %

Produit de départ : acide méthoxy-4 diiodo-3,5 benzoïque

$LiAlH_4$: 0,02 mole

mode opératoire identique à 17 . Solvant de recristallisation: CCl_4

analyse Calc. % C 36,30 H 3,41 I 48,20

tr. 36,20 3,44 48,20

Spectre IR (KBr) : absence de la bande C=O

Spectre de RMN (DMSO)

H_2 7,79 (d- J_{2-6}=2) , H_5 6,97 (d-J_{5-6}=9)

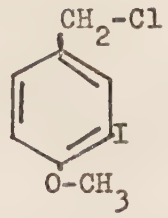
H_6 7,35 (d- J_{6-2}=2 , d- J_{6-5}=9)

CH_2 4,45 (d) , OH 5,52 (t) , O-CH_3 3,82 (s)

29 . Chlorométhyl-1 iodo-3 méthoxy-4 benzène C_8H_8ClIO =282

F = 50ºC

Rdt = 89 %



(29)

Dans 2,6 g (0,01 mole) d'alcool iodo-3 méthoxy-4 benzylique en solution dans 50 cm^3 d'éther anhydre, on coule goutte à goutte une solution de 0,67 g (0,01 mole) de PCl_3 dans 40 cm^3 d'éther anhydre. Après agitation de 2 heures à reflux il se forme une huile jaune . La solution est abandonnée 12 heures , hydrolysée par 25 cm^3 d'eau et décantée. La phase éthérée est séchée sur $CaCl_2$ et chassée sous-vide . Les cristaux blancs obtenus (Rdt= 89 %) fondent à 45/8ºC . Après recristallisation dans un mélange éther de pétrole (30%)/benzène (70 %) on obtient des cristaux blancs fondant à 50 ºC .

analyse					
	Calc. %	C 33,97	H 2,83	I 45,00	Cl 12,55
	tr.	34,10	2,70	44,85	12,5

spectre IR(KBr)
absence bande OH (alcool)

spectre de RMN (DMSO)

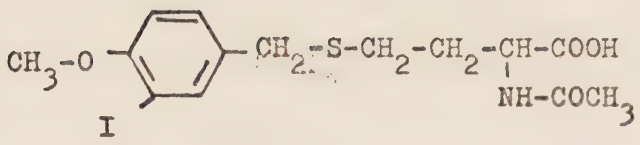
H_2 : 7,79 (d - J_{2-6} = 2)

H_5 : 6,97 (d - J_{5-6} = 9)

H_6 : 7,35 (d.d - J_{6-5} = 9 , J_{6-2}=2)

30 . Acide acétamido-2 (iodo-3' méthoxy-4' benzylthio)-4 butyrique

$C_{14}H_{18}INO_4$ S=423



F = 172°

Rdt = 60 %

7,5 g (0,0377 mole) de chlorométhyl-1 iodo-3 méthoxy-4 benzène (29) sont dissous dans 100 cm^3 d'alcool éthylique . Cette solution est versée goutte à goutte ,sous agitation , dans une solution alcoolique potassique de N-acétyl homocystéine thiolactone :

- N-acétyl homocystéine thiolactone 6g(0,0377 mole)
- potasse : 4,23 g(0,0754 mole)
- 30 cm^3 d'alcool absolu

Après reflux et agitation de 2 heures , on sépare un précipité blanc de chlorure de potassium et la solution est concentrée à 30 cm^3 . On ajoute alors 200 cm^3 d'eau et ajuste le pH vers 2 à l'aide de quelques gouttes d'acide chlorhydrique . Il se forme un précipité blanc que l'on essore , lave à l'eau et à l'éther. On obtient ainsi 9,5 g (0,0225 mole - Rdt = 60 %) de cristaux blancs fondant à 160/5°C . Après dissolution dans la soude à 10 % et reprécipitation par HCl , les cristaux fondent à 172°C.

analyse						
Calc. %	C 39,70	H 4,26	N 3,31	S 7,57	I 30,02
tr.	40,0	4,5	3,30	7,0	30,10

spectre IR (KBr)

ν N-H 3340 cm^{-1} , ν CH_3 , CH_2,CH , 2950 , 2930 , 2900 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1740 cm^{-1} ,νCO 1610 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

H_2 7,78 (d. J_{2-6}=2) , H_5 6,92 (d. J_{5-6}=9)

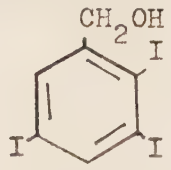
H_6 7,35 (d. J_{6-5}=9 , d. J_{6-2}=2)

N-H 8,22 (couplage avec C-H) , C-H 4,39 (ma)

$O-CH_3$ 3,85 (s) , CH_2-S 3,72 (s)

$(CH_2)_2$ 2,52 (ma), $CO-CH_3$ 1,97 (s)

31 . Alcool triiodo-2,3,5 benzylique $C_7 H_5 I_3 O$ = 486



F = 145 ºC

Rdt = 82 %

On dissout 3,73 g (0,01 mole) d'alcool amino-2 diiodo-3,5 benzylique dans 20 cm^3 d'acide sulfurique concentré. Cette solution est refroidie à 0ºC et l'on ajoute peu à peu 1,5 g de nitrite de sodium finement broyé. Agiter 2 heures à la température de 0ºC. On traite ensuite à froid par une solution constituée par 9 g d'iodure de potassium et 20 cm^3 d'eau. Puis on chauffe jusqu'à cessation de dégagement gazeux, ajoute quelques cm^3 de bisulfite de sodium jusqu'à destruction de l'iode formé et extrait par l'éther.La solution éthérée est lavée à l'eau , séchée sur $CaCl_2$ et chassée sous vide.On obtient 4 g(Rdt= 82 %) de cristaux bruns que l'on recristallise dans un mélange dioxanne(20 %) - eau (80 %) .

analyse Calc. % C 17,29 H 1,03 I 78,40

tr. 17,33 1,15 78,70

spectre IR(KBr)

absence d'une bande NH_2 .

spectre de RMN(DMSO)

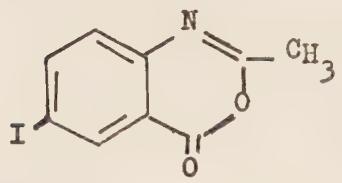
H_4 8,20 (d. J_{4-6}=2) , H_6 7,80 (d. J_{6-4}=2)

BENZOXAZINONES , NAPHTOXAZINONES , PYRIDOXAZINONES

On porte au reflux pendant 2 heures , 0,1 mole d'amino-acide , dans 100 cm^3 d'anhydride d'acide.

Après abandon de 24 heures ,les cristaux sont essorés.

32. Iodo-6 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 $C_9 H_6 I N O_2$ = 287



F = 146°C

Rdt = 83 %

acide iodo-5 anthranilique + Ac_2O .

cristaux blanc-beige

analyse Calc.C 37,55 H 2,09 N 4,87 I 44,20

tr. 37,5 2,3 4,9 44,1

spectre IR (KBr)

absence de la bande NH_2 et OH , νCO 1760 , 1750 cm^{-1}

νC=N 1630 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

H_5 7,85(d-J_{5-7}=2) $N-CH_3$ 2,40

H_7 7,57(d.d. J_{7-5}=2 ; J_{7-8}=9)

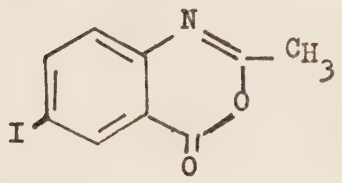
H_8 6,65(d.J_{8-7}=9)

BENZOXAZINONES , NAPHTOXAZINONES , PYRIDOXAZINONES

On porte au reflux pendant 2 heures , 0,1 mole d'amino-acide , dans 100 cm^3 d'anhydride d'acide.

Après abandon de 24 heures ,les cristaux sont essorés.

32. Iodo-6 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4 $C_9 H_6 I N O_2 = 287$



F = 146°C

Rdt = 83 %

acide iodo-5 anthranilique + Ac_2O .

cristaux blanc-beige

analyse Calc.C 37,55 H 2,09 N 4,87 I 44,20

tr. 37,5 2,3 4,9 44,1

spectre IR (KBr)

absence de la bande NH_2 et OH , νCO 1760 , 1750 cm^{-1}

νC=N 1630 cm^{-1}

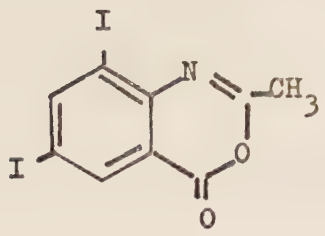
spectre de RMN (DMSO)

H_5 7,85(d-J_{5-7}=2) $N-CH_3$ 2,40

H_7 7,57(d.d. J_{7-5}=2 ; J_{7-8}=9)

H_8 6,65(d.J_{8-7}=9)

33 . Diiodo-6,8 méthyl-2 benzoxazinone-3,1,4



$C_9 H_5 I_2 N O_2$ = 413

F = 197°C

Rdt= 86 %

acide diiodo-3,5 anthranilique + Ac_2O

cristaux blancs (acétone) . On peut utiliser comme solvants de recristallisation également l'acide acétique ou le DMSO .

Analyse Calc. % C 26,15 N 3,39 H 1,21 I 61,50

tr. 26,15 3,28 1,10 61,45

Spectre IR (KBr)

absence des bandes NH_2 et OH

ν CO 1720 cm^{-1}

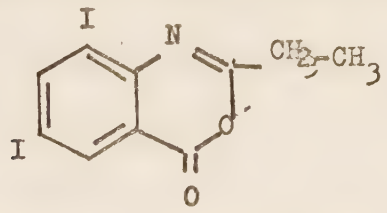
ν C=N 1630 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

H_5 : 8,80 (d- J_{5-7}=2) , CH_3 : 2,45 (s)

H_7 : 8,35 (d- J_{7-5}=2)

34 . Diiodo-6,8 éthyl-2 benzoxazinone-3,1,4



$C_{10} H_7 I_2 O_2 N$ = 427

F = 164°C

Rdt = 82 %

acide diiodo-3,5 anthranilique + anhydridepropionique

cristaux beiges (acide acétique)

analyse Calc.C 28,10 H 1,63 N 3,28 I 59,46

tr. 28,19 1,88 3,58 59,6

spectre IR (KBr) , absence bande NH_2 et OH

ν Ar-H 3030 cm^{-1} , νCH_3 2970 cm^{-1} , νCH_2 2910 cm^{-1}

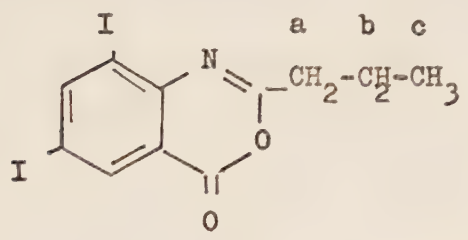
ν C=O 1760 cm^{-1} , ν C=N 1640 cm^{-1}

Spectre de RMN (DMSO)

H_5 8,58 (d- J_{5-7} = 2) CH_2 : 2,65 (q)

H_7 8,20 (d- J_{7-5} = 2) CH_3 : 1,38 (t)

35 . Diiodo-6,8 propyl-2 benzoxazinone-3,1,4



$C_{11} H_9 I_2 N O_2$ = 441

F = 155°C

Rdt= 81 %

acide diiodo-3,5 anthranilique + anhydride butyrique

cristaux blancs (acide acétique)

analyse : Calc% C 29,99 H 2,04 N 3,17 I 57,60

tr. 30,10 1,95 3,04 57,75

spectre IR(KBr)

absence des bandes NH_2 et OH

ν Ar-H 3060 cm^{-1}

ν CH_3 , CH_2 , CH 2960 , 2920 , 2865 cm^{-1}

ν CO 1750 cm^{-1} , ν C=N 1635 cm^{-1}

une bande fine et intense à 788 cm^{-1}

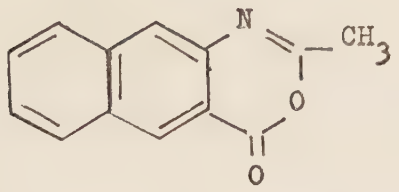
spectre RMN (DMSO)

H_5 8,43 ppm (d- J_{5-7} = 2)

H_7 8,12 (d- J_{7-5} = 2)

(a) 2,68 (t) , (b) 1,84 (mu) , (c) 1,09 (t)

36 . Méthyl-2 naphto(2,3-d) oxazinone-3,1,4



$C_{13}\ H_9\ N\ O_2$ = 211

F = 174°C

Rdt= 62 %

acide amino-3 naphtoïque-2 + anhydride acétique .

cristaux jaunes (acide acétique)

analyse Calc. % C 74,00 H 4,27 N 6,64

73,85 4,20 6,52

spectre IR (KBr)

ν Ar-H 3060 cm^{-1} , ν CH_3 2920 cm^{-1} , ν C=O 1755 cm^{-1}

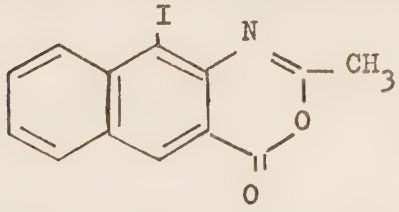
ν C=N 1660 ou 1628 cm^{-1}

spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 9,10 (s) , $H_{6,7,8,9}$: 8,03 (ma)

H_{10} 8,30 (s) , CH_3 : 3,05 (s)

37 . Iodo-10 méthyl-2 naphto(2,3-d) oxazinone-3,1,4



$C_{13}\ H_8\ I\ N\ O_2$ = 337

F = 216°C

Rdt = 85%

acide amino-3 iodo-4 naphtoïque-2 + anhydride acétique.

cristaux vert-gris .

analyse Calc. % C 46,30 H 2,37 N 4,16 I 37,70

tr. 46,18 2,45 4,16 37,7

spectre IR (KBr)

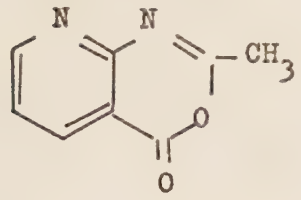
ν CH_3 2900 cm^{-1} , ν CO 1740 cm^{-1} , ν C=N 1650 cm^{-1}

nombreuses bandes fines et intenses entre 1400 et 250 cm^{-1}

spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 8,90 (s) , $H_{6,7,8,9}$: 7,5 - 8,5 (ma) , CH_3 3,15 (s)

38 . Méthyl-2 pyrido(2,3-d) oxazinone-3,1,4



$C_8 H_6 N_2 O_2$ = 162

F = 180°C

Rdt = 77%

acide amino-2 nicotinique + anhydride acétique

cristaux jaune-pâle .

analyse Calc.% C 59,30 H 3,71 N 17,40

tr. 59,45 3,6 17,70

spectre IR(KBr) ν C=O 1750 cm^{-1} , ν C=N 1650 cm^{-1} ou 1590 cm^{-1}

une bande intense à 800 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

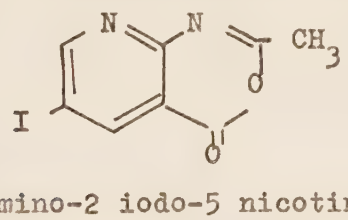
H_5 : 8,58 (d.d - J_{5-7}=2 - J_{5-6}=9)

H_6 : 7,29 (d.d.- J_{6-5} , J_{6-7} = 9)

H_7 : 8,30 (d.d - J_{7-6} = 9 , J_{7-5}= 2)

CH_3 : 2,33 (s)

39 . Iodo-6 méthyl-2 pyrido(2,3-d) oxazinone-3,1,4



$C_8 H_5 I N_2 O_2$ = 288

F = 163 °C

Rdt = 38 %

acide amino-2 iodo-5 nicotinique + Ac_2O

cristaux jaunes très sensibles à l'hydrolyse que l'on recristallise dans l'anhydride acétique .Conservation sous dessicateur.

analyse . Calc.% C 33,35 H 1,75 N 9,73 I 44,10

tr. 33,33 1,48 9,59 44,25

spectre IR (KBr) : ν Ar-H 3060 cm^{-1} , νCH_3 2930 cm^{-1}

ν C=O 1760 cm^{-1} , ν C=N 1650 cm^{-1}

spectre de RMN(DMSO)

H_5 : 8,95 (d- J_{5-7}=2) , CH_3 2,40 ppm

H_7 : 8,45 (d- J_{7-5}=2)

ALKYL-2 (CARBOXY-R)-3 DIIODO-6,8 QUINAZOLONES-4

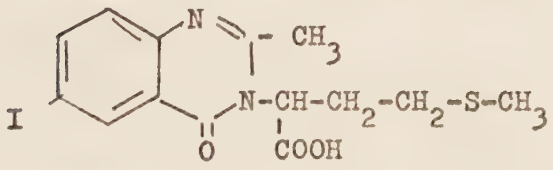
Un mélange de 0,1 mole d'oxazinone et de 0,1mole d'acide-aminé est chauffé à 110ºC/120ºC en agitant, pendant 2 heures, dans 100 cm^3 de DMF .
Puis cette solution est agitée avec 300 cm^3 d'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau afin d'éliminer le DMF , séchée sur $CaCl_2$ et chassée sous-vide ; on recueille des cristaux ou une pâte que l'on recristallise dans un solvant approprié .

40 . (carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 iodo-6 méthyl-2 quinazolone-4

$C_{14}\ H_{15}\ I\ N_2\ O_3\ S = 418$

F = 227ºC

Rdt = 30 %



méthionine +(32) : recristallise dans L'acide acétique ou dans le méthanol.

analyse Calc.C 40,20 H 3,58 N 6,69 I 30,30 S 7,64

tr. 40;13 3,74 6,79 30,15 7,9

spectre IR (KBr)

ν Ar-H 3060 cm^{-1}

ν CH_3 , CH_2 , 2960 cm^{-1} , 2920 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1710 cm^{-1} , ν C=O 1675 cm^{-1} , ν C=N 1600 cm^{-1}

spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 , 8,72 (d-J_{5-7}= 2)

H_7 : 8,41 (d.d - J_{7-5}=2 , J_{7-8} = 9)

H_8 : 7,62 (d- J_{8-7} = 9)

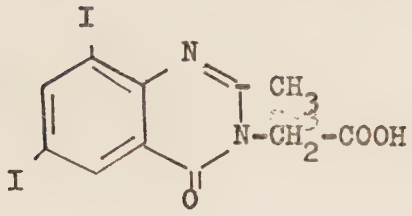
CH 5,58 (ma)

$C-CH_3$ 3,80 (s)

CH_2-CH_2 2,83 (ma)

$S-CH_3$ 2,17 (s)

41 . (carboxy-méthyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{11} H_8 I_2 N_2 O_3 = 470$

F = 260°C

Rdt = 64 %

glycocolle + 33 . L'extraction par l'éther n'est pas nécessaire Il suffit de rajouter 500 cm^3 d'eau après réaction et d'essorer le précipité formé.

cristaux blancs (acide acétique)

analyse : Calc. % C 28,10 H 1,70 N 5,96 I 54,10

tr. 28,4 1,88 5,88 54,25

spectre IR(KBr)

ν CH_3 2970 cm^{-1} , ν C=O 1650 cm^{-1}

ν CH_2 2910 cm^{-1} , ν C=N 1590 cm^{-1}

ν CO(COO) 1730 cm^{-1}

une bande large et intense à 1200 cm^{-1}

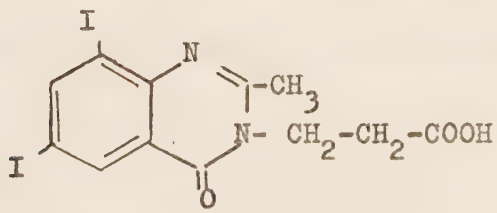
une bande fine et intense à 800 cm^{-1}

spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 : 8,80 (d - J_{5-7} =2) , $C-CH_3$: 3,20 (s)

H_7 : 8,65 (d- J_{7-5} = 2) CH_2 : 5,10 (s)

42 . (carboxy-2' éthyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{12} H_{10} I_2 N_2 O_3 = 484$

F = 258°C

Rdt = 72 %

alanine + 33 . Au cours du traitement à l'éther ,il précipite une masse gélatineuse très volumineuse que l'on recueille par centrifugation. Ce composé sera ajouté au produit obtenu après évaporation de la phase éthérée.

cristaux gris-bleu,apparence floconneuse.

analyse Calc.% C 29,75 H 2,07 N 5,78 I 52,50

tr. 29,56 1,83 6,1 52,20

spectre IR (KBr)

ν Ar-H 3050 cm^{-1} ν CO 1640 cm^{-1}

νCH_2 2960 cm^{-1} ν C=N 1590 cm^{-1}

ν CO(COO) 1740 cm^{-1} bande fine et intense à 798 cm^{-1}

spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 8,81 (d - J_{5-7}=2)

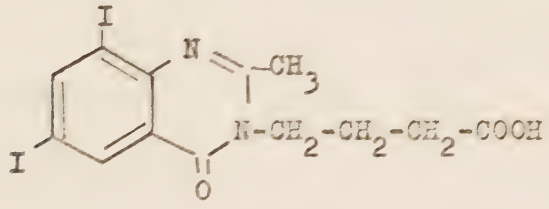
H_7 8,70 (d- J_{7-5}=2)

$C-CH_3$ 3,28 (s) , le singulet émerge du massif à 3,20 .

CH_2-COOH 3,40 (ma)

$N-CH_2$ 4,69 (ma)

43 . (carboxy-3' propyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{13} H_{12} I_2 N_2 O_3$ = 498

F = 225°C

Rdt = 80 %

acide amino-4 butanoïque + 33 : le traitement par l'éther donne une masse gélatineuse que l'on essore et joint aux cristaux obtenus après évaporation de l'éther.

cristaux blancs (acide acétique)

analyse Calc.% C 31,30 H 2,41 N 5,61 I 50,95

tr. 31,87 2,97 5,41 50,10

Spectre IR (KBr)

ν OH(COOH) 3180 cm^{-1} , ν CO(COOH 1745 cm^{-1}

ν C-H (Ar-H)3050 ν CO 1640

νCH_3 2980 ν C=N 1597

νCH_2 2930 bande fine et intense vers 798 cm^{-1}

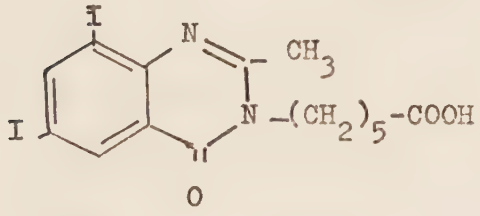
Spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 8,83 ($d\text{-}J_{5-7}$=2) , $N\text{-}CH_2$ 4,50 (ma)

H_7 8,73 ($d\text{-}J_{7-5}$=2) , $CH_2\text{-}cooH$ 2,90 (ma)

$C\text{-}CH_3$ 3,23 (s)

44 . (carboxy-5' pentyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{15}\ H_{16}\ I_2\ N_2\ O_3$ = 526

F = 186ºC

Rdt = 85 %

acide amino-6 hexanoïque + 33 . Le traitement par l'éther donne une masse gélatineuse que l'on essore et joint aux cristaux obtenus après évaporation de l'éther.

Cristaux violets(acide acétique)fondant à 186ºC.

analyse : Calc. % C 34,20 H 3,04 N 5,32 I 48,20

tr. 34,70 3,48 4,96 48,10

Spectre IR (KBr)

ν OH(COOH) 3240 cm^{-1} ,νCO(COOH) 1748 cm^{-1}

ν Ar-H 3050 cm^{-1} ν CO 1640

νCH- 2920,2860 cm^{-1} ν C=N 1590

ν bande fine et intense à 798 cm^{-1}

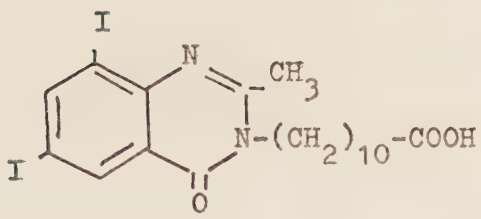
Spectre de RMN (DMSO)

H_5 8,45 ($d\text{-}J_{5-7}$ = 2) , H_7 8,25 ($d\text{-}J_{7-5}$=2)

$C\text{-}CH_3$ 2,65 (s) , $(CH_2)_3$ 1,55 (ma) , $CH_2\text{-}COOH$ 2,28 (ma)

$N\text{-}CH_2$ 4,42

45 . (carboxy-10' décyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{20} H_{29} I_2 N_2 O_3 = 599$

F = 155ºC

Rdt = 57 %

acide amino-11 undécanoïque + 33 . Il faut opérer rapidement le séchage de la phase éther, car le produit recristallise rapidement dans le milieu. Cristaux beiges(acide acétique) fondant à 155ºC .

analyse	Calc. %	C 40,10	H 4,83	N 4,68	I 42,40
	tr.	40,17	4,39	4,40	42,30

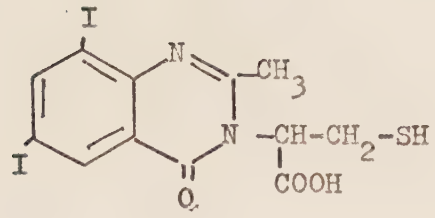
Spectre IR(KBr)

ν OH(COOH)	3210 cm^{-1}	, une bande fine et intense à 795 cm^{-1}
νCH-	2910,2840	
νCO(COOH)	1750	
νCO	1640	
νC=N	1590	

Spectre de RMN(CF_3COOH)

H_5 et H_7	8,50 (ma)	, CH_2-COOH	2,42 (ma)
N-CH_2	4,24(ma)	, $(CH_2)_8$	1,40 (ma)
C-CH_3	3,12 (ma)		

46 . (carboxy-1' mercapto-2' éthyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{12}\ H_{10}\ I_2\ N_2\ O_3\ S$ = 516

F = 180ºC

Rdt = 20 %

L-cystéine + 33 . On recristallise une pâte dans l'acide acétique . cristaux jaunes fondant à 180ºC.

analyse Calc.% C 27,90 H 1,94 N 5,45 O 9,31 S 6,20 I 49,25

tr. 28,51 2,08 5,34

Spectre IR (KBr)

ν Ar-H 3060 cm^{-1} , ν CO 1670 cm^{-1}

ν CH_2 2910 cm^{-1} ν CN 1590

νCO(COOH) 1720 cm^{-1} une bande fine et intense à 792 cm^{-1}

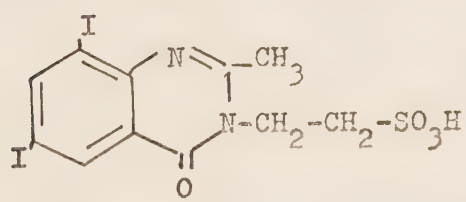
Spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 8,90 (d-J_{5-7}=2) , H_7 8,71 (d-J_{7-5}=2)

N-CH 5,62 (ma) , $C-CH_3$ 3,36 (s)

CH_2 3,88 (ma) S-H 2,28

47 . (sulfo-2' éthyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{11}\ H_{10}\ I_2\ N_2O_4S$= 520

F = 297

Rdt = 55%

Taurine + 33 . cristaux jaunes(acide acétique) fondant à 297ºC .

analyse Calc. % C 25,40 H 1,92 N 5,39 I 48,85 S 6,15

tr. 25,29 2,19 5,31 48,75 6,35

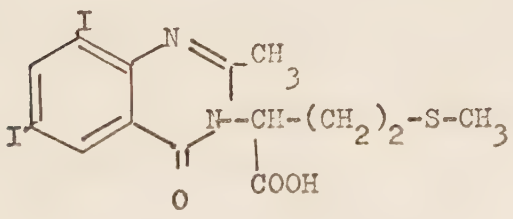
Spectre IR (KBr)

ν CO 1690 cm^{-1} , une bande fine et intense à 792 cm^{-1}

ν CN 1590

ν HSO_3 1222 , 1050 cm^{-1}, 600 cm^{-1}

48 . (carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4 .



$C_{14}H_{14}I_2N_2O_3S$ = 544

F = 196/7°C

Rdt= 70 %

méthionine + 33 : cristaux blanc-gris (acide acétique) fondant à 196/7°C.

analyse Calc. % C 30,90 H 2,57 N 5,15 S 5,87 I 46,69

tr. 30,93 2,82 5,31 5,97 47,10

Spectre IR (KBr)

ν -CH 2945 , 2920 , 2850 cm^{-1} , ν CN 1590 cm^{-1}

ν CO (COOH) 1720 cm^{-1} une bande fine et intense

ν CO 1680 cm^{-1} à 795 cm^{-1}

Spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 8,82 , H_7 8,75 (d- J_{5-7}=2 , J_{7-5}=2)

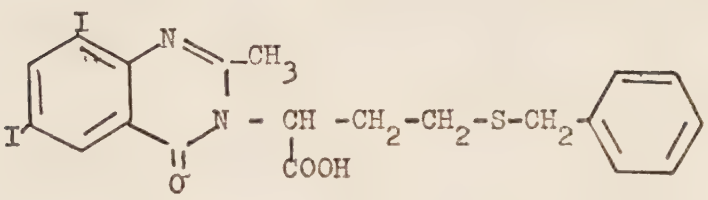
C-H 5,62 (ma)

$C-CH_3$ 3,37 (s)

$S-CH_3$ 2,17 (s)

CH_2-CH_2 2,7 - 2,9 (ma)

49 . (carboxy-1' benzylthio-3' propyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{20}\ H_{18}\ I_2\ N_2\ O_3\ S$ = 620

F = 194ºC

Rdt = 20 %

S-Benzyl homocystéine + 33 . cristaux beiges (acide acétique) fondant à 194ºC .

analyse Calc. % C 38,70 H 2,91 N 4,52 S 5,16 I 41,00

tr. 38,42 2,97 4,31 5,30 41,05

spectre IR (KBr)

ν C-H (Ar-H) 3060 cm^{-1} , ν CN 1590 cm^{-1}

ν CH 2940 , 2920 , 2840 cm^{-1} ν C-S 710

ν CO(COOH) 1720 cm^{-1} bande fine et intense

ν CO 1670 à 798 cm^{-1}

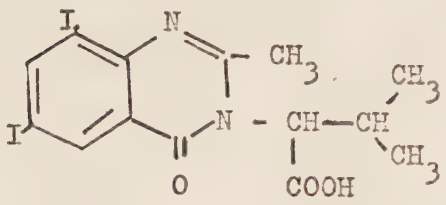
spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 8,83 ($d-J_{5-7}$=2) , H_7 8,65 ($d-J_{7-5}$=2) , 5 H(Ar-H) 7,23(s

N-CH 5,35 (ma) , $S-CH_2$ 3,73 , $C-CH_3$ 3,19

CH_2-CH_2 2,78 (ma)

50 . (carboxy-1' méthyl-2' propyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{14} H_{14} I_2 N_2 O_3 = 512$

F = 249°C

Rdt = 53 %

Valine + 33 . 12 heures de réaction . Faire 2 recristallisations l'une dans l'acide acétique, l'autre dans le méthanol .

analyse		C	H	N	I
	Calc. %	32,80	2,73	5,47	49,60
	tr.	32,64	2,72	5,11	49,75

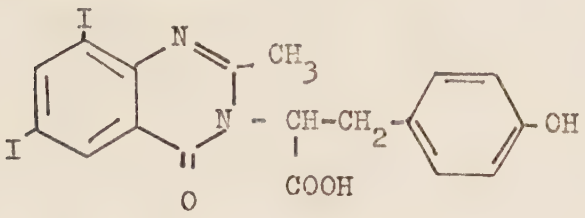
Spectre IR (KBr)

ν Ar-H	3060 cm^{-1}	ν CO	1670 cm^{-1}
ν CH-	2960	ν CN	1590
ν CO(COOH)	1715	bande fine et intense à 798 mm^{-1}	

spectre de RMN (DMSO)

H_5	8,50 (s)	H_7 8,25 (s)	
C-CH_3	2,72	CH_3 C CH_3	2 doublets : 1,30 (J=7)
C-H	4,70		0,70 (J = 7)

51 . (carboxy-1' p-hydroxy-phényl-2' éthyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4 .



$C_{18}H_{14}I_2N_2O_4$ = 576

F = 280°C

Rdt = 52 %

Tyrosine + 33 . cristaux jaunes (acide acétique).

analyse Calc. % C 37,50 H 2,43 N 4,86 I 44,10

tr. 37,76 2,74 5,05 44,30

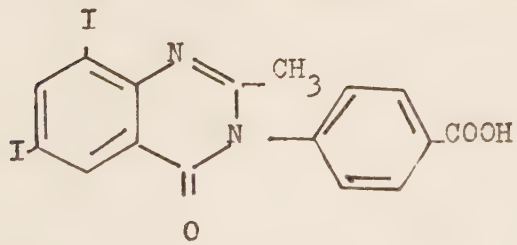
spectre IR (KBr)

ν OH (phénol)	3280 cm^{-1}	ν CO(COOH)	1710 cm^{-1}
ν Ar-H	3020	ν CO	1640
ν CH	2970, 2920, 2850 cm^{-1}	ν CN	1590
ν C=C	1610, 1570 , 1500 cm^{-1},	bande fine à	798

spectre de RMN (DMSO)

H_5 8,7 (d- J_{5-7}=2) , H_7	8,5 (d- J_{7-5}=2)
1 H(COOH ou OH)	8,7 - 11 (ma)
4 H (Ar-H)	6,58 , 6,72 , 6,88 , 7,02 (q)
CH	5,3 (ma)
CH_2	3,42 (ma)
CH_3	2,16

52 .(carboxy-4' phényl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



$C_{16}H_{10}I_2N_2O_3$ = 532

F > 280°C

Rdt = 38 %

Acide p-aminobenzoïque + 33 . cristaux blancs (acide acétique) .

analyse Calc. % C 36,10 H 1,88 N 5,26 I 47,75

36,65 2,1 5,39

Spectre IR (KBr)

ν Ar-H 3060 cm^{-1}

ν CH_3 2920 cm^{-1} , ν CO 1660cm^{-1}

ν CO(COOH) 1710 cm^{-1} , ν CN 1590

ν C=C 1610 , 1570 , 1500 , 1450 cm^{-1}

une bande fine et intense à 795 cm^{-1} .

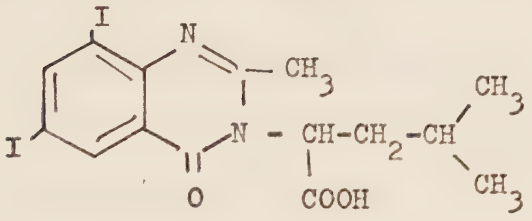
Spectre de RMN (DMSO)

H_5 8,57 ($d\text{-}J_{5-7}$=2) , H_7 8,28 ($d\text{-}J_{7-5}$) , $C\text{-}CH_3$ 2,17

4 Ar-H 8,28 , 8,15 , 7,75 , 7,61

1 proton du noyau iodé apparait avec H_7 .

53 . (carboxy-1' méthyl-3' butyl)-3 diiodo-6,8 méthyl-2 quinazolone-4



C_{15} H_{16} N_2 O_3 I_2 = 526

F = 200°

Rdt=60 %

Leucine + 33 . cristaux blancs (acide acétique).

analyse Calc.% C 34,20 H 3,02 N 5,33 I 48,30

34,55 3,5 4,92

spectre IR (KBr)

absence de la bande N-H . Bande fine et intense à 795 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1720 cm^{-1}

ν CO 1655

ν CN 1590

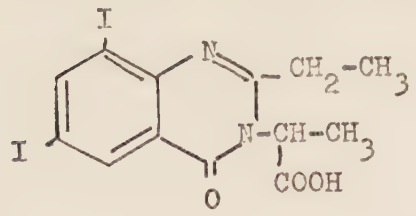
spectre de RMN (DMSO)

H_5 8,35 ($d\text{-}J_{5-7}$=2) , H_7 8,25 ($d\text{-}J_{7-5}$=2)

-C(COOH)-H 5,10 , CH_2-CH 1,3 -2,4 (ma)

$C\text{-}CH_3$ 2,69 , $(CH_3)_2$ 0,95

54 . (carboxy-1' éthyl)-3 diiodo-6,8 éthyl-2 quinazolone-4



$C_{13}\ H_{12}\ I_2\ N_2\ O_3$ = 498

F = 232°C

Rdt = 30 %

Alanine + 34 . cristaux beiges.

analyse : Calc. % C 31,30 H 2,41 N 5,62 I 50,80

tr. 31,87 2,36 5,23 50,85

spectre IR (KBr)

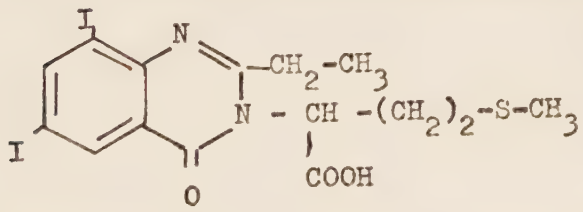
ν Ar-H	3060 cm^{-1}	ν CO(COOH)	1720 cm^{-1}
ν C-H	2980,2925 cm^{-1}	ν CO	1665
bande fine et intense à 795 cm^{-1} ,		νCN	1598

spectre de RMN(CF_3COOH)

H_5 8,89 , H_7 8,75 , $C-CH_2$ 3,53

C-H 5,42 , 2 CH_3 1,85 (ma)

55 . (carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 diiodo-6,8 éthyl-2 quinazolone



$C_{15}\ H_{16}\ I_2\ N_2O_3$ = 558

F = 205°C

Rdt= 30 %

méthionine + 34 . Cristaux beiges (acide acétique).

analyse Calc. % C 32,30 H 2,99 N 5,03 S 5,74 I 45,40

tr. 32,50 3,01 5,8 5,80 45,80

spectre IR (KBr)

ν C-H(Ar-H)	3060 cm^{-1} ,	ν CO(COOH)	1715 cm^{-1}
ν C-H	2975 , 2920 ,	ν CO	1680
une bande fine à 795 cm^{-1}		ν CN	1595

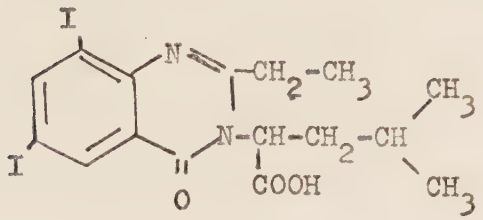
spectre de RMN (CF_3COOH)

H_5 8,85 , H_7 8,70 (d- J_{5-7} , J_{7-5} = 2)

C-H 5,61 (ma) , CH_2-CH_2-S 2,84 (ma) , $C-CH_3$ 1,79 (t)

$C-CH_2$ 3,72 (ma) , $S-CH_3$ 2,17 (s)

56 .(carboxy-1' méthyl-3' butyl)-3 diiodo-6,8 éthyl-2 quinazolone-4



$C_{16} H_{18} I_2 N_2 O_3$ = 540

F = 146ºC

Rdt = 68 %

leucine + 34 . cristaux jaunes (acide acétique)

analyse Calc. % C 35,60 H 3,33 N 5,19 I 47,10

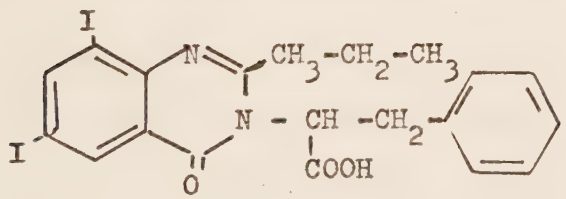
tr. 35,30 3,50 4,90 -

spectre IR (KBr)

ν CO(COOH) 1720 cm^{-1} , ν C=N 1590 cm^{-1}

ν CO 1660 , ν C-H 1920, 2860 cm^{-1}

57 . (carboxy-1' phényl-2' éthyl)-3 diiodo-6,8 propyl-2 quinazolone-4



$C_{20} H_{18} I_2 N_2 O_3$ = 588

F = 208ºC

Rdt= 34 %

phénylalanine *33 . critaux marrons ($CHCl_3$)

analyse Calc. % C 40,75 H 3,06 N 4,77 I 43,20

tr. 40,26 3,10 5,10 43,0

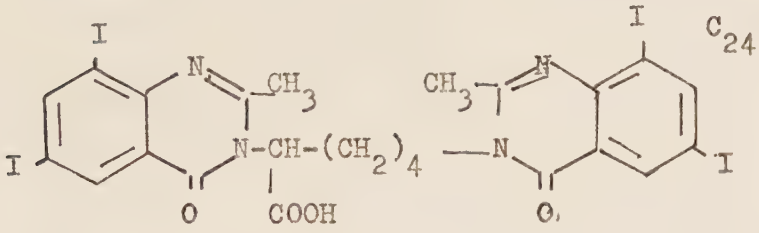
spectre IR (KBr)

ν Ar-H 3060 cm^{-1} , ν CH- 2950 , 2900 , 2860 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1745 , ν CO 1640 cm^{-1} , CN 1590 cm^{-1}

un pic fin à 798 cm^{-1}

58 . bis(diiodo-6,8 méthyl-2 one-4 quinazolinyl-3)-1,5 carboxy-1 pentane



$C_{24} H_{20} N_4 O_4 I_4$ = 936

F = 204ºC

Rdt = 30 %

lysine + 33 .le traitement par l'éther donne une masse gélatineuse que l'on essore et joint aux cristaux obtenus après évaporation de l'éther. Cristaux blancs (acide acétique) .

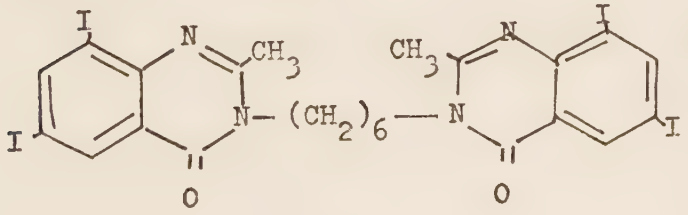
Analyse Calc. % C 30,75 H 2,14 N 5,98 I 54,20

tr. 30,88 2,20 5,88 54,40

spectre IR (KBr)

γ Ar-H	3060 cm^{-1}	, γ CO(COOH)	1720 cm^{-1}
ν C-H	2960 , 2920 cm^{-1}	ν CO	1670
bande fine et intense à 795 cm^{-1};		ν CN	1590

59 . bis(diiodo-6,8 méthyl-2 one-4 quinazolinyl-3)-1,6 hexane



$C_{24} H_{22} N_4 O_2 I_4$ = 906

F = 259ºC

Rdt = 91 %

hexaméthylènediamine + 33 . Le traitement à l'éther n'est pas nécessaire car aprés 10 minutes de réaction il précipite des cristaux blancs que l'on essore.Recristalliser dans le DMSO .

analyse Calc. % C 31,80 H 2,42 N 6,17 I 56,10

tr. 31,69 2,79 6,24 56,0

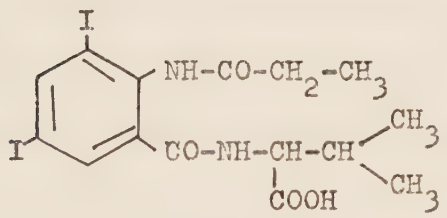
spectre IR(KBr)

ν Ar-H	3030 cm^{-1}	ν CO	1670 cm^{-1}
ν C-H	2915, 2900 cm^{-1}	ν CN	1590
ν C=C	1580 , 1400 cm^{-1}	bande fine et intense à 798 cm^{-1}	

spectre de RMN (CF_3COOH)

$(CH_2)_4$	1,75 (ma)	,	H_5	8,85 ($d\text{-}J_{5\text{-}7}=2$)
$C\text{-}CH_3$	3,20 (s)		H_7	8,78 ($d\text{-}J_{7\text{-}5}=2$)
$N\text{-}CH_2$	4,42 (ma)			

60 . diiodo-3,5 propionamido-2 N(carboxy-1' méthyl-2' propyl) benzamide



$C_{15}\ H_{18}\ I_2\ N_2\ O_4 = 544$

F = 270°C

Rdt = 55%

Valine + 34 .Après traitement à l'éther,il se forme un insoluble que l'on isole et recristallise dans l'acide acétique (cristaux gris).

analyse Calc. % C 33,10 H 3,31 N 5,14 I 46,70

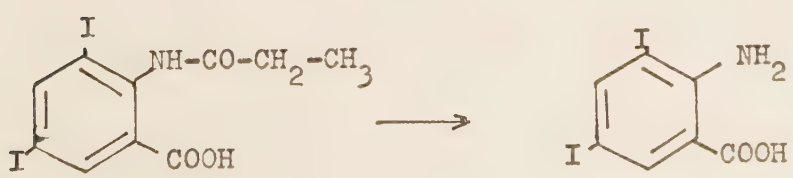
32,80 3,54 5,14 46,80

spectre IR (KBr)

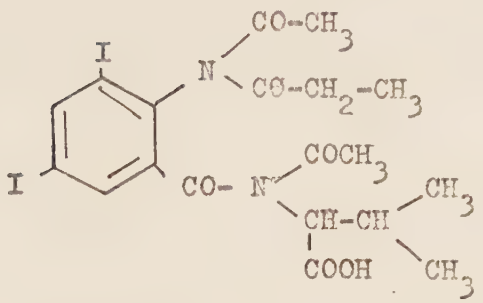
ν N-H	3260 cm^{-1}	,	ν CO(COOH)	1700 cm^{-1}
ν Ar-H	3060		ν CO(N-H)	1670 , 1640 cm^{-1}
ν C-H	2970 , 2930 , 2870		absence d'une bande fine et intense vers 800 cm^{-1}	

61 . 62 . Acide diiodo-3,5 anthranilique

la phase éthérée précédente est évaporée . On recueille des cristaux d'acide diiodo-3,5 anthranilique.La présence de cet acide prouve bien une hydrolyse suivie d'une désacylation du composé de départ.



63 . diiodo-3,5 N-acétyl propionamido-2 N'-(carboxy-1' méthyl-2' propyl) acétyl benzamide .



$C_{19} H_{22} I_2 N_2 O_5$=612

F = 166ºC

Rdt = 59 %

On porte à reflux dans l'anhydride acétique 3 g du composé 60 , pendant 2 heures.Aprés retour à la température ambiante , on obtient 2,5 g de cristaux blancs fondant à 164ºC . Ces cristaux sont dissous dans l'éther.Filtrer afin d'éliminer un insoluble.Sécher l'éther sur $CaCl_2$ et chasser.On recueille 2 g de cristaux blancs fondant à 166ºC .

analyse Calc. % C 37,25 H 3,60 N 4,57 I 41,50

tr. 37,01 3,9 4,9 41,30

spectre IR(KBr)

ν_{Ar-H} 3060 cm^{-1} , absence N-H à 3260 cm^{-1}

ν C-H 2980 , 2920 , 2875 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1780 cm^{-1}

ν CO N-CO 1685 , 1680 cm^{-1}

ν $N-COCH_3$,1660 cm^{-1}

ν C-N (=O) 1610 cm^{-1}

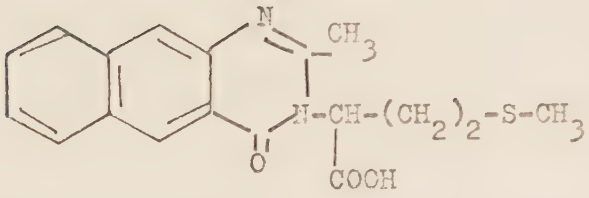
spectre de RMN (DMSO)

H_4 8,35 ($d-J_{4-6}$=2) , H_6 8,55 ($d-J_{6-4}$=2)

N-CH 5,12 , CH_3-CO 1,95

$C(CH_3)_2$ 1,10(d)

64 . (carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 méthyl-2 benzo(g)



$C_{18}\ H_{18}\ N_2\ O_3\ S$ = 342

F = 210°C

Rdt = 73 %

méthionine + 36 . cristaux jaunes(acide acétique).

analyse Calc. % C 63,20 H 5,27 N 8,20 S 9,36

tr. 63,00 5,34 8,36 9,40

spectre IR(KBr)

ν Ar-H 3050 cm^{-1} , ν CO(COOH) 1720 cm^{-1}

ν CH_3 2900 ν CO 1680

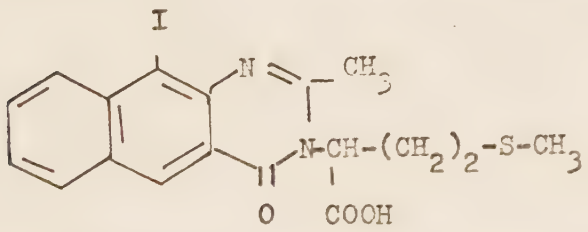
une bande fine à 785 cm^{-1} νCN 1595

spectre de RMN(CF_3COOH)

H_5 9,10 (s) , H_{10} 8,30 (s) , 4 H (Ar-H) 7,6-8,25 (ma)

CH_3 3,05 (s)

65 . (carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 iodo-10 méthyl-2 benzo(g) quinazolone-4



$C_{18}\ H_{17}\ N\ O_3\ S\ I$ = 454

F = 223 °C

Rdt = 33 %

méthionine + 37 . cristaux marron-clair (chloroforme) .

analyse Calc. % C 47,65 H 3,75 N 3,09 S 7,05 I 28,00

tr. 47,15 3,84 3,35 - 28,70

spectre IR(KBr)

ν CO(COOH) 1710 ,ν CO 1675 , νCN 1600 cm^{-1}

une bande fine et intense à 790 cm^{-1}

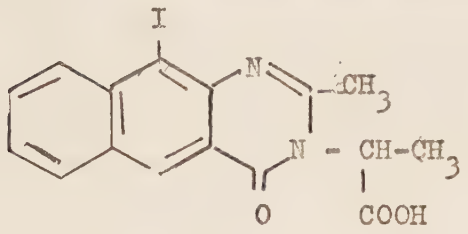
spectre de RMN (DMSO)

H_5 8,78 (s) , 4 Ar-H 7,5-8,5

C-H 5,22 (ma) , $C-CH_3$ 2,80

CH_2-CH_2 2,60 (ma) , $S-CH_3$ $S-CH_3$ 2,05

66 . (carboxy-1' éthyl)-3 iodo-10 méthyl-2 benzo(g) quinazolone-4



$C_{16} H_{13} N_2 O_3 I$ = 408

F = 265°C

Rdt= 50 %

alanine + 37 . cristaux verdâtres (Acide acétique)

analyse Calc. % C 47,00 H 3,19 , N 6,85 I 31,10

tr. 46,65 3,2 6,4 31,70

spectre IR (KBr)

ν CO(COOH) 1740 , ν CO 1680 , ν CN 1610 cm^{-1}

une bande fine et intense à 780 cm^{-1}

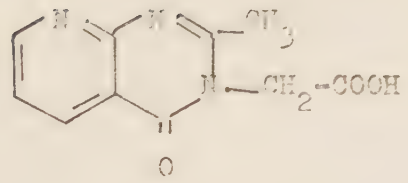
spectre de RMN (DMSO)

H_5 8,75 (s) , 4 Ar-H 7,4 - 8,6 (ma)

C-H 5,10 (ma) , $C-CH_3$ 2,75 (s)

CH_3

67 . (carboxy-méthyl-1)-3 méthyl-2 pyrido(2,3-e) pyrimidinone-4



$C_{10} H_9 N_3 O_3$ = 219

F = 280 °C

Rdt = 20 %

glycocolle + 38 . Après réaction la solution abandonne des cristaux blancs d'acide amino-2 nicotinique (Rdt = 50 %)

la solution de DMF traitée par l'éther permet d'isoler le composé 67.

Cristaux marron-clair (acide acétique)

analyse Calc. % C 54,80 H 4,11 N 19,20

tr. 54,34 3,9 18,85

spectre IR(KBr)

absence d'une bande N-H , νCH_3 2950 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1735 cm^{-1} , νCN 1595

ν CO 1680 , une bande fine et intense à 800 cm^{-1}

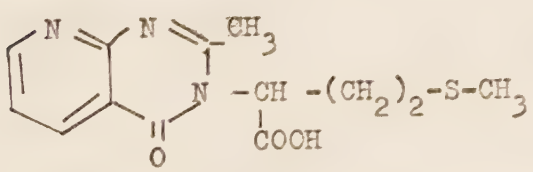
Spectre de RMN(CF_3COOH)

H_5 9,35 (d.d J_{5-6}=9 , J_{5-7}=2)

H_6 8,18 (t-$J_{6-5,7}$= 9)

H_7 9,20 (d.d. J_{7-6}=9 , J_{7-5}=2)

68 .(carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 méthyl-2 pyrido(2,3-e) pyrimidinone-4



$C_{13} H_{15} N_3 O_3 S$ = 293

F = 208ºC

Rdt = 25 %

méthionine + 38 .Après réaction,la solution abandonne des cristaux d'acide amino-2 nicotinique (Rdt = 50 %) . On chasse sous-vide le DMF et recristallise la pâte obtenue dans l'acide acétique.

cristaux blancs fondant à 208ºC .

analyse Calc. % C 53,20 H 5,13 N 14,30 S 10,92

tr. 52,80 5,18 14,0 11,0

spectre IR (KBr)

absence d'une bande N-H , νAr-H 3070 cm^{-1} , νCH_3 2910 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1730 cm^{-1} , γ CN 1590

ν CO 1680 , une bande fine et intense à 800 cm^{-1}

Spectre de RMN (DMSO)

H_5 9,05 (d.d. J_{5-6}=9 , J_{5-7}=2) , OH 10,8

H_6 8,33 (ma) , H_7 8,56 (ma)

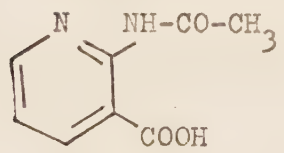
C-H 5,30 (ma) , CH_2-CH_2 2,60 - 2,30

$C-CH_3$ 2,80 (s) , $S-CH_3$ 2,15

69 . acide acétamido-2 nicotinique $C_8 H_8 N_2 O_3$ = 180

F = 212ºC

Rdt= 72 %



On porte au reflux dans 30 cm^3 de DMF , 1 g de pyridoxazinone, pendant 2 heures. Après abandon à basse température pendant 48 heures ,on essore 0,8 g de cristaux blancs fondant à 212ºC .

analyse Calc. % C 53,35 H 4,44 N 15,55

tr. 53,35 4,40 15,18

spectre IR (KBr)

ν N-H 3120 cm^{-1} , γOH 3000 cm^{-1} (large),νCO(COOH) 1680 cm^{-1}

γ CO (NH) 1640 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

H_4 8,55 (d.d J_{4-5}= 7 , J_{4-6}=2) , H_5 (d.d-$J_{5-4,6}$ = 9)

H_6 8,27 (d.d. J_{6-4}= 2 ; J_{6-5}=9)

OH 10,6 (ma) , CH_3 2,22 ppm

70 . acide acétamido-2 iodo-5 nicotinique

mode opératoire identique à 69 , à partir de iodo-6 pyridoxazinone

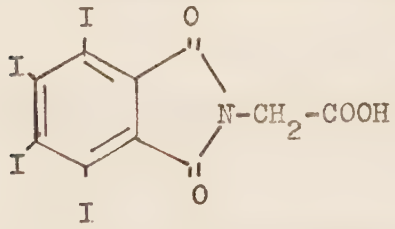
TETRAIODOPHTALIMIDES N SUBSTITUES

Les tétraiodophtalimides ont été préparés d'après la méthode générale suivante :

Dans une solution aqueuse constituée par 0,1 mole d'acide aminé, 0,05 mole de soude et 100 cm^3 d'eau, on ajoute 0,025 mole (16,3 g) d'anhydride tétraiodophtalique tout en maintenant une vive agitation et en portant la température à 60/70ºC . Après deux heures de réaction on amène le pH vers 2 à l'aide d'acide chlorhydrique .Il se forme un précipité volumineux, jaune, difficile à filtrer . On recristallise dans l'alcool à 60 % ou dans le dioxanne.

Les spectres IR(KBr) sont donnés dans le tableau XI .

71 . N-(carboxyméthyl) tétraiodophtalimide



$C_{10} H_3 I_4 N O_4 = 709$

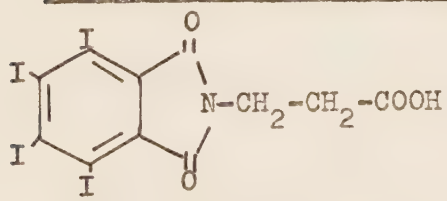
F = 345ºC

Rdt = 50 %

produit de départ : glycocolle

analyse								
	Calc. %	C	16,94	H	0,43	N	1,98	I 71,61
	tr.		17,22		0,98		2,23	72,0

72 . N-(carboxy-2' éthyl) tétraiodophtalique



$C_{11} H_5 I_4 N O_4 = 723$

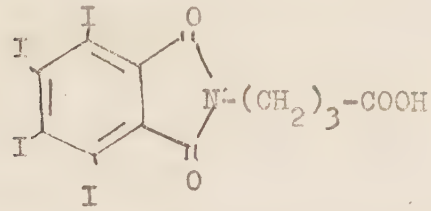
F = 306

Rdt = 75 %

produit de départ : alanine

analyse								
	Calc. %	C	18,27	H	0,70	N	1,93	I 70,23
	tr.		18,17		0,90		1,84	70,10

73 .N(carboxy-3' propyl) tétraiodophtalimide



$C_{12} H_7 I_4 N O_4 = 737$

F = 300ºC

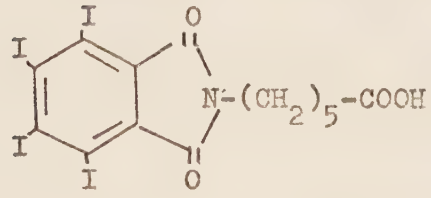
Rdt= 85 %

produit de départ: acide amino-4 butanoïque

analyse : Calc. % C 19,56 H 0,96 N 1,90 I 68,90

tr. 19,61 1,05 1,76 69,10

74 . N(carboxy-5' pentyl) tétraiodophtalimide



$C_{14} H_{11} I_4 N O_4 = 765$

F = 298 ºC

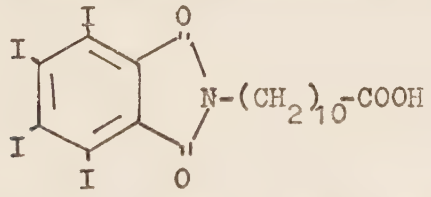
Rdt = 87 %

produit de départ : acide amino-6 hexanoïque

analyse : Calc. % C 21,98 H 1,45 N 1,83 I 66,37

tr. 22,35 1,55 1,68 66,40

75 . N(carboxy-10' décyl) tétraiodophalimide



$C_{19} H_{21} I_4 N O_4 = 835$

F = 236ºC

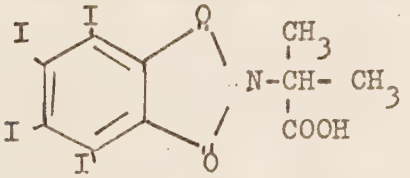
Rdt = 90 %

produit de départ : acide amino-11 undécanoïque

analyse Calc. %C 27,30 H 2,52 N 1,67 I 60,80

tr. 27,32 2,58 61,4

76 . N(carboxy-1' méthyl-1' éthyl) tétraiodophtalimide



$C_{12} H_7 I_4 N O_4 = 737$

F = 306ºC

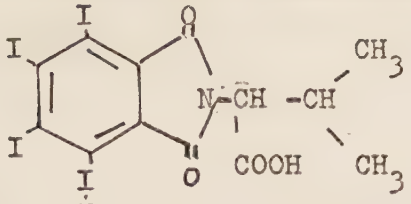
Rdt = 85 %

produit de départ : méthyl-2 alanine

analyse Calc. % C 19,55 H 0,95 N 1,90 I 68,90

19,56 0,9 1,85 68,80

77 .N(carboxy-1' méthyl-2' propyl) tétraiodophtalimide



$C_{13} H_9 I_4 N O_4$ = 751

F = 306ºC

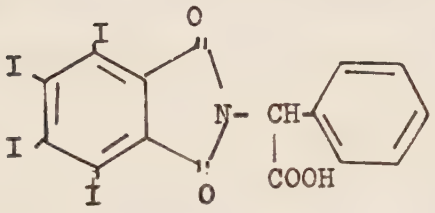
Rdt = 90 %

produit de départ : valine

analyse Calc. % C 20,80 H 1,21 N 1,86 I 67,61

tr. 21,1 1,23 2,0 67,80

78 .N(carboxy-1' phényl-1' méthyl) tétraiodophtalimide



$C_{16} H_{16} I_4 N O_4$ = 785

F = 286ºC

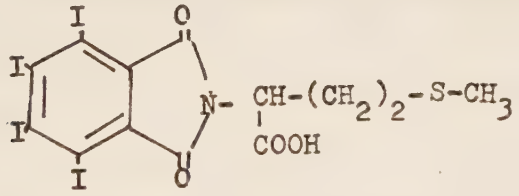
Rdt = 90 %

produit de départ : phénylglycine

analyse Calc. % C 24,48 H 0,90 N 1,78 I 64,68

tr. 24,70 0,9 1,7 64,95

79 . N-(carboxy-1' méthylthio-3' propyl) tétraiodophtalimide



$C_{13} H_9 I_4 N O_4$ = 783

F = 278ºC

Rdt = 70 %

produit de départ : méthionine

analyse Calc. % C 19,95 H 1,16 N 1,79 I 64,84

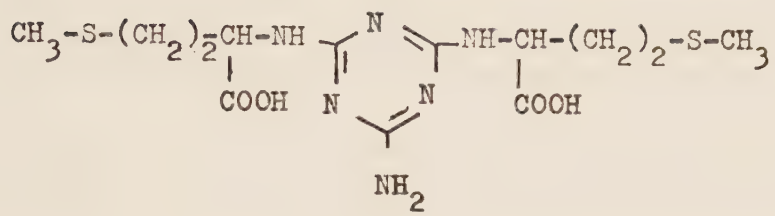
tr. 19,88 1,5 1,90 64,90

80 . amino-2 bis(carboxy-1' méthylthio-3' propylamino)-4,6 s- triazine

$C_{13}H_{22}N_6O_4S_2$=390

F =260ºC

Rdt =38 %



On forme le méthioninate de sodium par dissolution de 0,047 mole (7 g) de méthionine dans 200cm^3 d'eau contenant 3,08 g (0,077 mole) de soude. Puis on ajoute peu à peu ,tout en agitant vivement, 2,5 g (0,0151 mole) d'amino-2 dichloro-4,6 s-triazine et l'on porte la température à 80ºC pendant 3 heures. Le pH de la solution limpide obtenue est ajusté à 2 par addition d'HCl . Il se forme un précipité blanc que l'on essore et lave à l'eau . On obtient 2,2 g de cristaux blancs fondant à 260ºC . Ce composé est soluble dans le DMF , l'acide acétique et insoluble dans le THF , l'alcool méthylique,le dioxanne ,l'acétate d'éthyle et l'eau.

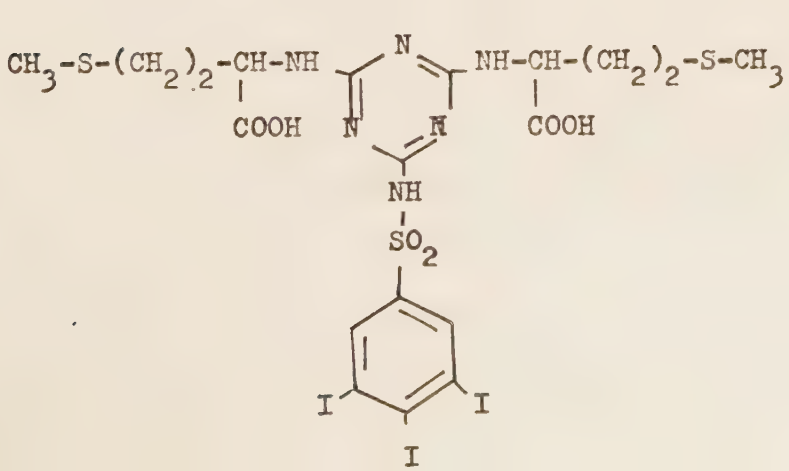
analyse	Calc. %	C 40,00	H 5,64	N 21,50	O 16,38	S 16,38
	tr.	39,84	5,43	22,0		16,40

81 . bis(carboxy-1' méthylthio-3' propylamino)-4,6 (triiodo-3',4',5' benzène sulfonamido)-2 s-triazine

$C_{19}H_{23}I_3N_6O_6S_3$ = 908

F = 148ºC

Rdt = 55%



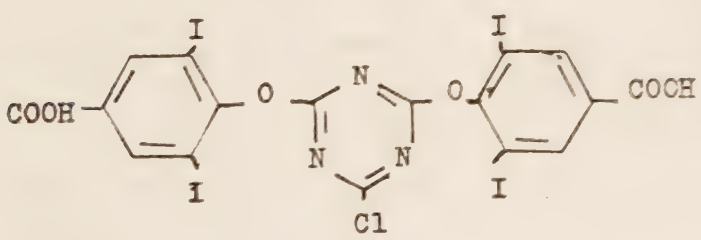
On dissout 3,90 g (0,01 mole) de composé 80 dans 200 cm^3 d'eau contenant 1,2 g(0,03 mole) de soude et on ajoute 5,54 g(0,01 mol de triiodo-3,4,5 benzène-sulfochlorure , tout en agitant vivement et en portant la température à 90ºC pendant 4 heures. La solution rouge obtenue est traitée au noir ,filtrée, et le pH est ajusté à 2 par addition d'HCl . Il se forme un précipité blanc que l'on essore et sèche sous-vide (5 g) . Les cristaux blanc-rose fondent à 148ºC. Ce composé est soluble dans l'eau bouillante ,l'alcool éthylique , le dioxanne . Il est insoluble dans l'éther de pétrole , le cyclohexane et l'éther.

analyse	Calc. %	C	25,10	H	2,54	N	9,25	S	10,55	I	41,96
	tr.		24,92		2,7		9,01		10,85		42,18

spectre IR (KBr)

ν N-H	3250 cm^{-1}	, ν C-H	2850 cm^{-1}
ν CO	1710 cm^{-1}	, ν CN	1610 cm^{-1}
ν SO_2	1340 , 1170 cm^{-1}		

82 . chloro-2 bis(carboxy-4' diiodo-2',6' phénoxy)-4,6 s-triazine



C_{17} H_6 I_4 Cl N_3 O_6=891,5

F = 280º

Rdt = 98 %

On dissout 0,1 mole d'acide hydroxy-4 diiodo-3,5 benzoïque dans 500 cm^3 d'eau contenant 0,2 mole de carbonate de sodium . La température est maintenue à 25ºC et l'on ajoute 0,05 mole de chlorure de cyanuryle,tout en agitant vivement.Après deux heures de réaction ajuster le pH vers 2 par addition d'HCl et essorer le précipité blanc formé.

analyse Calc. % C 22,90 H 0,67 N 4,72 I 57,00 Cl 3,99

tr. 22,90 0,96 5,01 57,50 3,88

spectre IR (KBr)

ν CO 1690 cm^{-1}

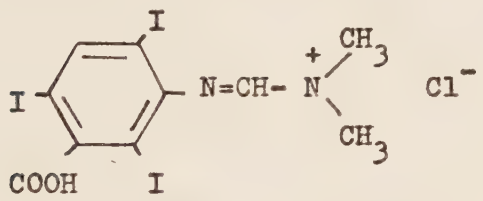
ν CN 1550 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

OH 12,85 (ma)

$H_3',_5'$ 8,35 (s)

83 . Acide NN-diméthylformamidino-3 triiodo-2,4,6 benzoïque (sous forme de chlorhydrate)



$C_{10} H_{10} N_2 O_2 I_3 Cl$ = 606,5

F = —

Rdt = 90 %

On dissout 5,16 g(0,01 mole) d'acide triiodo-2,4,6 amino-3 benzoïque dans 25 cm^3 de DMF et on ajoute 1 g de chlorure de cyanuryle. Agiter pour favoriser la dissolution.La température du milieu augmente et il précipite des cristaux blancs aprés 3 minutes de réaction.

analyse Calc. % C 19,80 H 1,65 N 4,62 Cl 5,84 I 62,70

tr. 20,0 1,80 4,61 5,7 62,4

chlore ionique = 5,65 %

Spectre de RMN (DMSO)

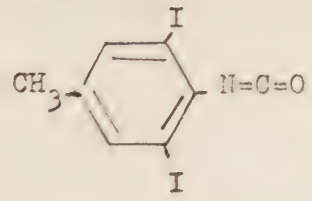
Ar-H (H_5) 8,15 (s) , OH 11,0 , νNH^+ 8,25 (s)

C-H 3,85 , $N(CH_3)_2$ 3,32

spectre IR (KBr)

ν CO 1695 cm^{-1} , ν CH_3 2970 cm^{-1}

84 . Isocyanate de diiodo-2,6 méthyl-4 phényle $C_8 H_5 I_2 N O = 385$



F = 120°C

Rdt = 86%

Opérer sous hotte .

Dissoudre 10,7 g (0,0298 mole) de diiodo-3,5 amino-4 toluène dans 120 cm^3 de toluène anhydre. Ajouter 3 fois 50 cm^3 de solution toluénique de $COCl_2$ à 20 % , à 15 minutes d'intervalle et chauffer à reflux pendant 2 heures. Après abandon pendant 12 heures on sépare de la solution un insoluble.La solution est concentrée sous-vide jusqu'à 10 cm^3.Après séjour à -10°C on recueille 9,9 g de cristaux beiges . recristalliser dans le benzène.

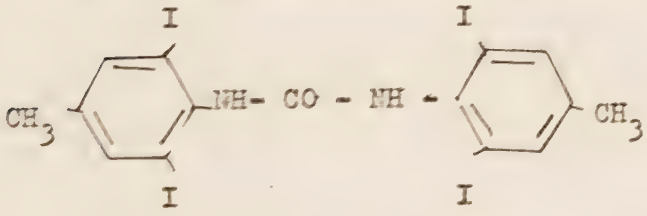
analyse Calc. % C 24,90 H 1,30 N 3,64 I 66,00

tr. 25,3 1,24 3,56

spectre IR(KBr)

ν N=C=O 2270 cm^{-1}

84 bis. N,N' bis(diiodo-2,6 méthyl-4 phényl) urée .



$C_{15} H_{12} N_2 I_4 O_4 = 744$

F = 280°C

Rdt = 5 %

l'insoluble recueilli au cours de la manipulation 84 est constitué par l'urée symétrique substituée.

analyse Calc. C 24,20 H 1,61 N 3,77 I 68,40

tr. 24,49 1,70 3,38 68,55

spectre IR(KBr)

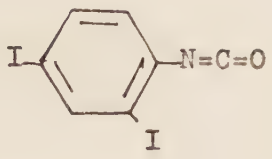
absence de la bande N=C=O , ν N-H à 3200 cm^{-1} ,

ν CO 1680 cm^{-1}

85 . isocyanate de diiodo-2,4 phényle $C_7 H_3 N O I_2 = 371$

F = 50ºC

Rdt= 70 %



Opérer sous hotte .

Dissoudre 3,45 g (0,01 mole) de diiodo-2,4 aniline dans 75cm^3 de toluène anhydre. Ajouter 3 fois 30 cm^3 de solution toluènique à 20 % ,à 15 minutes d'intervalle et chauffer à reflux pendant 2 heures . La solution est concentrée sous-vide jusqu'à 5 cm^3 .Aprés séjour à -10ºC essorer les cristaux violets. recristalliser dans le benzène.

analyse Calc. % C 22,6 H 0,81 N 3,78 I 68,50

tr. 22,14 0,85 3,42

spectre IR (KBr)

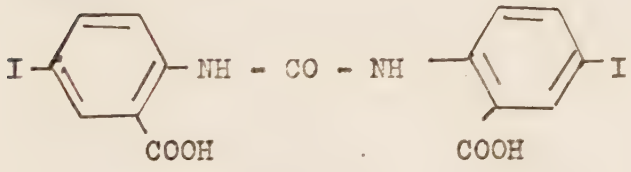
ν N=C=O 2220 cm^{-1}

86 . N,N' bis(carboxy-2 iodo-4 phényl) urée

$C_{15} H_{10} I_2 N_2 O_5 = 552$

F = 280ºC

Rdt = 73 %



opérer sous hotte.

Dissoudre 3,6 g(0,0137 mole) d'acide iodo-5 anthranilique dans 300 cm^3 de toluène. Ajouter 3 fois 15cm^3 de solution toluénique de $COCl_2$ à 20 % , à 15 minutes d'intervalle ,et chauffer à reflux pendant deux heures.Aprés réaction on essore des cristaux gris-rosé .

analyse Calc. % C 32,60 H 1,81 N 5,07 I 46,00

tr. 33,17 1,88 4,80 46,2

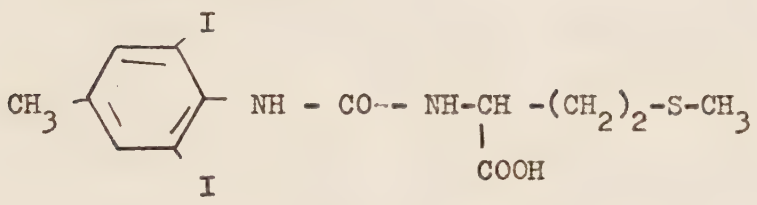
spectre IR (KBr)

absence de la bande N=C=O ,

ν N-H 3150 cm^{-1}

ν CO 1680 cm^{-1}

87 . (diiodo-2',6' méthyl-4' phényl)-1 (carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 urée .



$C_{13} H_{16} N_2 O_3 S I_2 = 534$

F = 248ºC

Rdt= 66%

produit de départ : méthionine + 84

Dans 100 cm^3 d'eau contenant 0,05 mole d'amino-acide et 2 g de soude on ajoute 0,01 mole d'isocyanate,tout en agitant vivement et en portant la température à 80ºC pendant 1 heure. Filtrer la solution afin de séparer un éventuel insoluble et ajuster le pH à 2 par addition d'HCl.Il se forme un volumineux précipité gélatineux très difficile à essorer.Recristalliser dans l'éthanol à 60% .

analyse Calc. % C 29,25 H 3,00 N 5,25 I 47,50 S 6,00

tr. 28,92 3,2 5,6 47,7 5,95

spectre IR (KBr)

ν N-H 3280 cm^{-1} ν CO(COOH) 1705 cm^{-1} , ν CO 1620 cm^{-1}

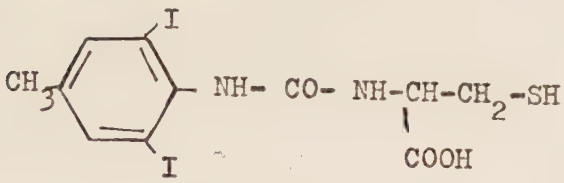
spectre de RMN (CF_3COOH)

$H_{3,5}$ 7,62 (s) , N-H 8,28 (ma)

C-H 4,75 (ma) , $(CH_2)_2$ 2,20-2,80 (ma) , $S-CH_3$ 2,12(s)

$Ar-CH_3$ 2,25 (s)

88 . (diiodo-2',6' méthyl-4' phényl)-1 (carboxy-1' mercapto-2' éthyl)-3 urée.



$C_{11} H_{12} I_2 N_2 O_3 S = 506$

F = 250ºC

Rdt = 67%

mode opératoire identique à 87 .

cystéine + 84 . Cristaux gris .

analyse Calc.% C 26,10 H 2,38 N 5,53 I 50,20 S 6,32

tr. 26,30 2,35 5,4 49,95 6,7

spectre IR (KBr)

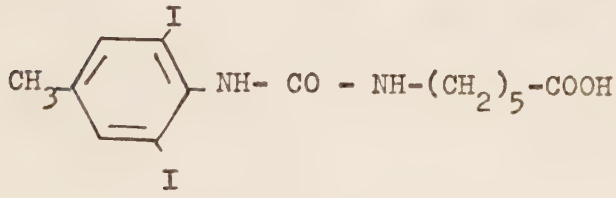
ν N-H 3290 cm^{-1} , νCO(COOH) 1720 cm^{-1} , νCO 1630 cm^{-1}

spectre de RMN(CF_3COOH)

$H_{3,5}$ 7,62 (s) , N-H 8,05 (s) , N-CH-COO 4,87 (ma)

CH_2 3,08 (ma) , Ar-CH_3 2,27 (s)

89 . (diiodo-2',6' méthyl-4' phényl)-1 (carboxy-5' pentyl)-3 urée .



$C_{14} H_{18} N_2 O_3 I_2 = 516$

F = 217ºC

Rdt = 72 %

mode opératoire identique à 87 .

acide amino-6 hexanoïque + 84 . cristaux blancs.

analyse Calc. % C 32,50 H 3,49 N 5,43 I 49,20

tr. 32,00 3,62 5,47 49,50

spectre IR (KBr)

ν N-H 3280 cm^{-1} , νCO(COO) 1710 cm^{-1} , ν CO 1620 cm^{-1}

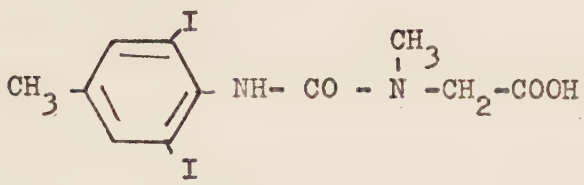
spectre de RMN (CF_3COOH)

$H_{3,5}$ 7,62 (s) , N-H 8,28 (ma) ,

$N-CH_2$ 3,42 , CH_2-COOH 2,50 , $-(CH_2)_3-$ 1,59 (mu)

$Ar-CH_3$ 2,25 (s)

90 . (diiodo-2',6' méthyl-4' phényl)-1 (carboxy-méthyl)-3 méthyl-3 urée .



$C_{11} H_{12} N_2 O_3 I_2$ = 473

F = 156ºC

Rdt = 56%

mode opératoire identique à 87 .

sarcosine + 84 . cristaux blancs .

analyse Calc. % C 27,90 H 2,53 N 5,91 I 53,60

tr. 28,10 2,54 5,85 53,75

spectre IR (KBr)

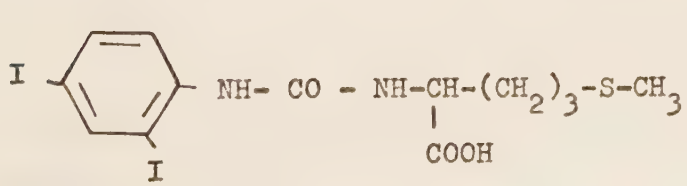
ν N-H 3250 cm^{-1} , ν CO(COOH) 1720 cm^{-1} , ν CO 1650 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

$H_{3,5}$ 7,58 (s) , N-H 8,20 (s) , $N-CH_2$ 3,94 (s)

$N-CH_3$ 2,98 (s) , $Ar-CH_3$ 2,20 (s)

91 . (diiodo-2',4' phényl)-1 (carboxy-1' méthylthio-3' propyl)-3 urée



$C_{12} H_{14} I_2 N_2 O_3 S$ =520

F = 295º

Rdt = 57 %

mode opératoire identique à 87 .

méthionine + 85 . cristaux violets

analyse : Calc. % C 27,70 H 2,70 N 5,37 I 48,90 S 6,16

tr. 27,63 3,00 5,70 49,0 6,05

spectre IR (KBr)

ν N-H 3320 cm^{-1} , ν CO(COOH) 1700 cm^{-1} , ν CO 1640 cm^{-1}

spectre de RMN (CF_3COOH)

H_3 8,18(d-J_{3-5} = 2) , H_5 7,68 (d.d. J_{5-3}=2 , J_{5-6}=9)

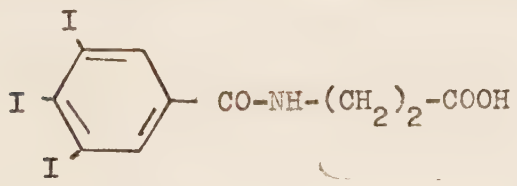
H_6 7,08 (d-J_{6-5}=9) , N-CH 4,80 (ma) , $(CH_2)_2$ 2,70 (m)

$S-CH_3$ 2,12 (s)

TRIIODO-3,4,5 BENZAMIDES N-SUBSTITUES

Dissoudre 0,01 mole d'acide aminé dans 100 cm^3 d'eau contenant 0,02 mole de soude. Ajouter 0,01 mole de chlorure ou de sulfochlorure d'acide triiodo-3,4,5 benzoïque tout en agitant vivement et en portant la température à 80ºC . Aprés 1 heure de réaction , refroidir et amener le pH de la solution aux environs de 2 par addition d'HCl. Il se forme un précipité que l'on essore ,sèche et recristallise dans l'éthanol.

92 . N(carboxy-1' éthyl) triiodo-3,4,5 benzamide



$C_{10} H_8 I_3 N O_3$ = 571

F = 151ºC

Rdt = 60 %

chlorure de triiodo-3,4,5 benzoyle + alanine

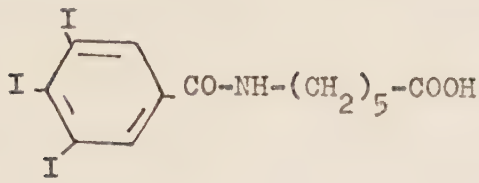
spectre IR (KBr)

ν N-H 3320 cm^{-1} , νCO(COOH) 1735 cm^{-1} , ν CO 1620 cm^{-1}

analyse Calc. % C 21,01 H 1,40 N 2,45 I 66,72

tr. 21,54 1,73 2,55 66,95

93. N(carboxy-5' pentyl) triiodo-3,4,5 benzamide



$C_{13}H_{14}I_3O_3N = 613$

F = 163ºC

Rdt= 65 %

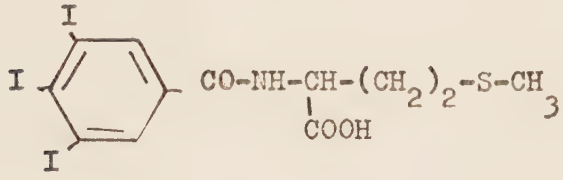
chlorure de triiodo-3,4,5 benzoyle + acide amino-6 hexanoïque

spectre IR (KBr)

ν N-H 3320 cm^{-1} , νCO(COOH) 1730 cm^{-1} , νCO 1620 cm^{-1}

analyse								
	Calc. %	C	25,50	H	2,29	N	2,29	I 62,10
	tr.		26,0		2,36		2,30	62,0

94 . N-(carboxy-1' méthylthio-3' propyl) triiodo-3,4,5 benzamide



$C_{12}H_{12}I_3O_3NS=631$

F =191ºC

Rdt = 70 %

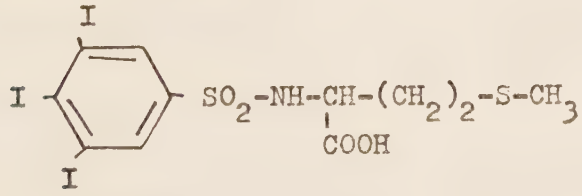
chlorure de triiodo-3,4,5 benzoyle + méthionine

spectre IR(KBr)

ν N-H 3260 cm^{-1} , νCO(COOH) 1710 cm^{-1} , νCO 1635 cm^{-1}

analyse									
	Calc. %	C	22,82	H	1,90	N	2,22	I 60,38	S 5,07
	tr.		22,79		2,00		2,26	59,90	-

95 . N-(carboxy-1' méthylthio-3' propyl) triiodo-3,4,5 benzosulfonamide



$C_{11}H_{12}I_3NO_4S_2=667$

Rdt= 75 %

F = 176ºC

chlorure de l'acide triiodo-3,4,5 benzène sulfonique + méthionine

spectre IR (KBr)

ν N-H 3300 cm^{-1} , νCO(COOH) 1690 cm^{-1}

analyse									
	Calc. %	C	19,80	H	1,80	N	2,10	I 57,20	S 9,60
	tr.		20,05		1,87		2,05	57,30	9,50

ALKYL-5 ARYL-3 IMIDAZOLIDINE-DIONES-2,4

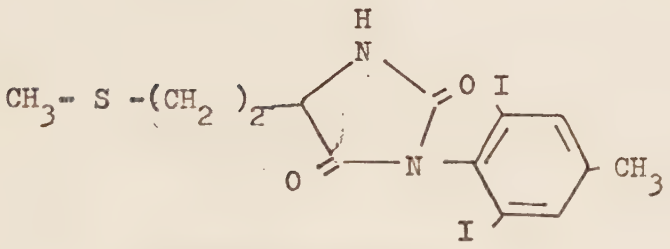
On porte au reflux pendant 2 heures une solution constituée par 0,01 mole d'urée asymétrique substituée dérivée d'un acide ∝ aminé (87 - 88 - 90 - 91) ,dans 20 cm^3 de dioxanne et 15 cm^3 d'HCl concentré . Puis on amène à sec et recristallise dans l'acétate d'éthyle .

96 .(méthylthio-2' éthyl)-5 (diiodo-2',6' méthyl-4' phényl)-3 imidazolidine-dione-2,4

$C_{13}\ H_{14}\ I_2\ N_2O_2\ S = 516$

F = 186°C

Rdt = 40 %



produit de départ : 87

analyse Calc. % C 30,25 H 2,72 N 5,43 I 49,20 S 6,20

tr. 30,40 3,0 5,46 49,40 6,10

spectre IR (KBr)

ν N-H 3260 cm^{-1} , ν C-H 2940 , 2900 , 2840 cm^{-1}

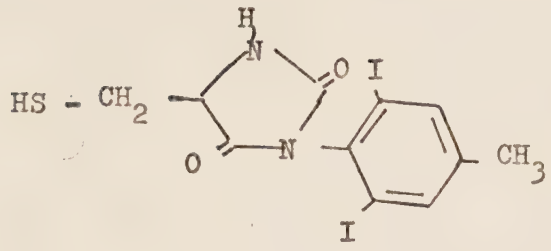
ν N-CO-C 1770 cm^{-1} , ν N-CO-N 1710 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

$H_{3'5'}$ 7,60 (s) , N-H 8,58(s) , CO-CH-N 4,60 (t)

$(CH_2)_2$ 2,60(ma) , Ar-CH_3 2,25 (s) , S-CH_3(s) 2,09 (s)

97 . (mercaptométhyl)-5 (diiodo-2',6' méthyl-4' phényl)-3 imidazolidine-dione-2,4



$C_{11}\ H_{10}\ N_2\ O_2\ S$ = 488

F = 268ºC

Rdt = 56 %

produit de départ : 88

analyse Calc. % C 27,0 H 2,05 N 5,74 I 52,00 S 6,55

tr. 27,19 2,1 5,99 52,25 -

spectre IR(KBr)

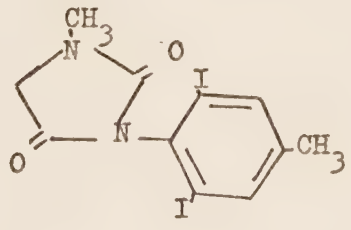
ν N-H 3350 cm^{-1} , ν N-CO-C 1770 cm^{-1} ν N-CO-N 1715 cm^{-1}

spectre de RMN(DMSO)

$H_3'_{,5'}$ 7,65(s) , N-H 8,72(s) , Ar-CH_3 2,25 (s)

CO-CH-N 4,60 (ma) , CH_2+SH 3,35 (ma)

98 . méthyl-1 (diiodo-2',6' méthyl-4' phényl)-3 imidazolidine-dione-2,4 .



$C_{11}\ H_{10}\ N_2\ I_2$ = 456

F = 248ºC

Rdt= 43 %

produit de départ : 90

analyse Calc. % C 29,00 H 2,19 N 6,14 I 55,7

tr. 29,05 2,27 5,80 55,7

spectre IR (KBr)

absence de bande N-H dans la région 3250 cm^{-1}

ν CH_3, CH_2 2960 , 2910 cm^{-1}

ν N-CO-C 1770 cm^{-1} , ν N-CO-N 1720 cm^{-1}

spectre de RMN(DMSO)

absence du pic N-H à 8,20 ppm

$H_{3',5'}$ 7,62(s) , CH_2 4,17 (s) , $N-CH_3$ 2,92(s)

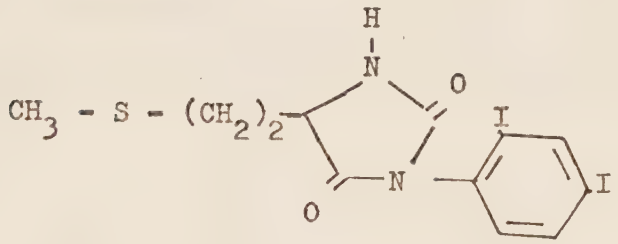
$Ar-CH_3$ 2,25 (s)

99 . (méthylthio-2' éthyl)-5 (diiodo-2',4' phényl)-3 imidazolidine dione-2,4

$C_{12}H_{12}I_2N_2O_2S$=502

F =200°C

Rdt = 43%



produit de départ : 91 .

analyse : Calc. % C 28,70 H 2,39 N 5,58 I 50,70

tr. 28,75 2,49 5,65 50,65

spectre IR(KBr)

ν N-H 3200 cm^{-1} , ν N-CO-C 1770cm^{-1} , ν N-CO-N 1710 cm^{-1}

spectre de RMN (DMSO)

H_3 7,70 ($d-J_{3-5}$=2) , H_5 7,35(d.d. J_{5-3}=2 , J_{5-6}=9)

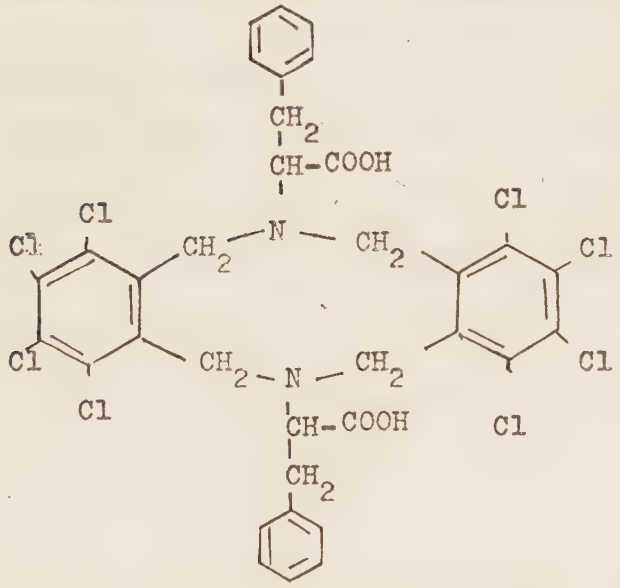
H_6 6,70 ($d-J_{6-5}$=9) , N-CH 4,55 (ma), $(CH_2)_2$ 2,65 (ma)

$S-CH_3$(s) 2,10 (s)

BIS(CARBOXY-R)-6,13 DIBENZO(c,h) DIAZECINE-1,6

On agite pendant 2 heures, à la température de 95/100°C , 25 cm^3 de DMF contenant 0,02 mole d'acide aminé et 0,01 mole de bis(halogénométhyl)-1,2 halogénobenzène. Après réaction, la solution est traitée par l'éther et la phase éthérée est lavée à l'eau , décantée, séchée sur $CaCl_2$ et évaporée. Le produit obtenu est recristallisé dans un solvant convenable .

100 . Octochloro-1,2,3,4,8,9,10,11 hexahydro-5,6,7,12,13,14 bis(carboxy-1' phényl-2' éthyl)-6,13 dibenzo(c,h) diazécine-1,6



$C_{34}\ H_{26}\ Cl_8\ N_2\ O_4$ = 809

F = 200/205°

Rdt = 37 %

produit de départ : phénylalanine + 10(ou 11)

solvant de recristallisation : benzène ou chloroforme

analyse ; Calc. % C 50,60 , H 3,22 N 3,46 Cl 35,10

tr. 50,29 3,34 3,3 35,4

masse molaire (cryoscopie dans le benzène) : ≃ 794 ± 30

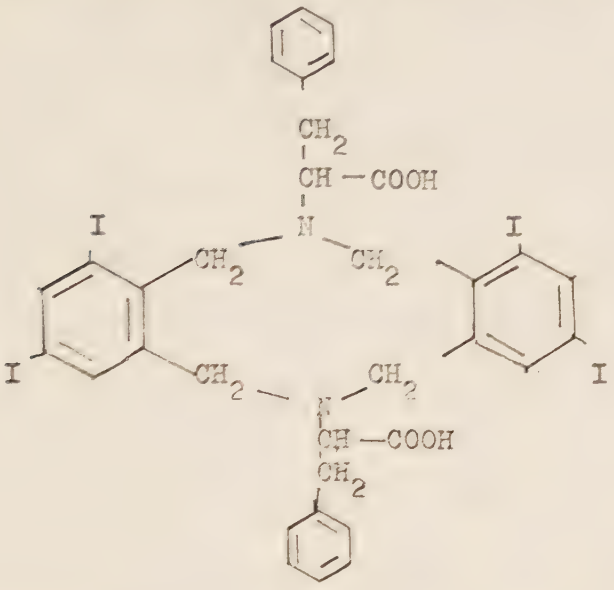
spectre IR (KBr)

ν OH 3400 cm^{-1} , ν Ar-H 3010 cm^{-1} , νCH_2 , CH 2920 , 2840 cm^{-1}

ν CO(COOH) 1700 cm^{-1} (large)

Bandes fines et intenses à 1380 , 765 , 750 , 695 cm^{-1} .

101 . tétraiodo-1,3 ,9,11 hexahydro-5,6,7,12,13,14 bis(carboxy-1' phényl-2' éthyl)-6,13 dibenzo(c,h) diazécine-1,6



$C_{34} H_{30} I_4 N_2 O_4$ = 1038

F = 110ºC

Rdt = 47 %

produit de départ : phénylalanine + 15(ou 16)

solvant de recristallisation : méthanol

analyse : Calc. % C 39,40 H 2,89 N 2,70 I 49,00

tr. 40,0 3,08 2,50 48,50

spectre IR (KBr)

ν Ar-H 3060 cm^{-1} , ν CH_2 2920 cm^{-1}

ν CO 1730 cm^{-1}

BIBLIOGRAPHIE

1 . A.W. HOFMANN , Ann. Chem.,1848, 67, 65.

2 . A. VOGEL, Practical Organic Chemistry, 3eme édition,Longmans, Londres,1966, p.647.

3 . CIAMINIAM et SILBER, Ber., 1885, 18, 1766.

4 . PAULY et GUNDERMANN, Ber., 1908, 41, 3999.

5 . LASSAR et F. SCHULTZE, Ber., 1905, 38, 3298.

6 . P. CHABRIER, J. SEYDEN PEEND et A.M. FOUACE, C.R. Acad. Sci., 1957, 174, 245.

7 . KLAGE et LIECKE, J. Prakt. Chem., 1900, 61(2), 311.

8 . H. SUZUKI, K. NAKAMURA et R. GOTO , Bull. chem. Soc. Jap., 1963, 36, 389.

9 . THYSSEN, J. Prakt. Chem., 1902, 65, 5.

10 . M. FARNIER et P. FOURNARI, Bull. Soc. chim., 1973, 4 , 353.

11 . JUVALTA, Brevet allemand, 50,177.

12 . N.P. BUU-HOI et P. JACQUIGNON, Bull. Soc. chim.,1957, 1272 .

13 . J.B. ALVARADO et S. KUHN OPPLIGER, Rev. réal. acad. cienc. exact. fis. y nat. Madrid, 1959, 53, 737.

14 . MICHAEL et NORTEN, Ber., 1878, 11, 108.

15 . KEHRMANN et MASCIONI, Ber., 1895, 28,346.

16 . E.C. TAYLOR,jr et A.CROVETTI , J. org. Chem., 1954, , 1633.

17 . ORGANIC SYNTHESES , 1947 , 22 , 12 .

18 . FINHOLT, BOND, et SCHELINSINGER, J. amer. chem. Soc.,1947, 69,1199.

19 . NYSTROM et BROWN, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 1197.

20 . TREVOY et BROWN,J. amer. chem. Soc.,1949,71, 3970

21 . JOHNSON,BLIZZARD et GARHART, J. amer. chem. Soc.,1948, 70, 3664.

22 . H.C. BROWN et S. KRISNAMURTHY, J. Org. Chem., 1969, 34 , 1969.

23 . C. BREYSSE, Thèse Docteur-Ingénieur, Nº 292,LYON, 1968.

24 . LAWLOR, Ind. Eng. Chem., 1947 , 39, 1419 .

25 . W. MUENCH, L. NORTARBARTOLO et E. RUOTI, Italie, 491,688,Mar.81954

26 . BRENANS, Bull. Soc. chim., 1901, 25, 630.

27 . CHANG et FA-CHIN-CHEN, J.chem. Chem. Soc.(Tawain),1960, 7 ,6973.

28 . BOGERT et SEIL, J. amer. chem. Soc., 1905, 27 , 1305

29 . VERNON et WALLINGFORD, U.S.2,633,466, Mar. 31, 1953.

30 . R. WALTER et K. SCHILLING, Ann., 1935, 516, 248 .

31 . A. DORNOW et O. HAHMANN, Arch. Pharm.,1957, 290 , 61 .

32 . VERNON et WALLINGFORD, U.S., 2,786,055,Mar. 19, 1957.

33 . K. KISHOR , R.C. ADORA et S.S. PARMAR, J. Med. Chem.,1965, 8, 550.

34 . MADAULE-AUBRY , Bull. Soc. chim., 1963, 1456.

35 . LENORMANT, J. Chim. Phys., 1946, 43 , 327.

36 . LENORMANT, J. Chim. Phys., 1952, 49 , 635.

37 . B. GAUX et Ph. LE HENAFF, Bull. Soc. chim.,1972, 6 , 2501.

38 . CHARLOT et TREMILLON , Les réactions chimiques dans les solvants et les sels fondus,Gauthier-Villars, Paris, 1963.

39 . Mc INNES , J. amer. chem. Soc.,1928, 50 , 2587.

40 . RUMPF , Bull. Soc. chim., 1938, 5 ,871.

41 . Wm.H. STRAIN et J. DEC. U.S., 2,508;418,May 23,1950.

42 . J.B. ALVARADO et H. WIESENBORN,Rev real. acad. cienc. exact. fis. y nat.,Madrid, 1959, 53 , 199.

43 . J. JUNKMANN et H. PRIEWE , Ger., 1054-999,16,1959.

44 . DIELS, Ber., 1899, 32, 695

45 . H. PRIEWE et A. POLJAK, Chem. Ber.,1960,93,2347

46 . A. SENIER, Ber., 1886, 19, 311.

47 . J.D.A. JOHNSON ,J. Chem. Soc., 1955, 4 , 3322.

48 . H. PRIEWE , R. RUTKOWSKI, K. PIRNER et K. JUNKMANN , Chem. Ber., 1954, 87 , 651.

49 . J.KEJHA, O.RADEK et O. NEMECEK, cesk. Farm., 1964, 13 , 456.

50 . W.E. ROSEN,V.P TOOHEY et A.C.SHABICA, J. amer. chem.Soc 1958, 80 , 935

51 . B. GAUX et Ph. LE HENAFF, Chim. anal. 1971,53, 26

52 . B. GAUX et Ph. LE HENAFF , Chim. anal. 1971,53,536

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

4, Place Jussieu - 75230 PARIS-CEDEX 05

SERVICE DE LA SCOLARITE

Bureau des Enseignements du 3e cycle

TÉLÉPHONE : 336-25-25 - 325-12-21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : ES SCIENCES

THESE DE : SCIENCES PHYSIQUES

NOM : Monsieur GAUX

Prénoms : Bernard

né le 7 Avril 19 37 à Gray Dépt : Haute-Saône

1ère THESE : " Contribution à l'étude d'hétérocycles synthètisès à partir d'acides amines et de composés aromatiques iodés.

2e THESE (Propositions faites par l'Université) :

SIDENT.M.CHAMPETIER

XAMINATEURS.MM.BASSELIER
DENIVELLE
LE HENAFF

Vu et Approuvé

PARIS, le 19 JUIN 1973

Le Président

de l'Université de PARIS VI

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ PARIS VI